



# Información terapéutica

## del Sistema Nacional de Salud

Volumen 35, N° 1/2011

### Sumario

Interacciones alimento-medicamento p. 3

Diagnóstico y tratamiento  
del estreñimiento en el niño p. 13

Nuevos principios activos: p. 21

- Revisión 2010
- Nuevos en EFG y en Medicamentos huérfanos durante 2010

Informaciones sobre seguridad de  
medicamentos: p. 32

- Notas sobre Farmacovigilancia:  
- Colchicina: casos por sobredosis

Noticias y temas de interés: p. 33

- Nuevas indicaciones autorizadas en 2010

# Interacciones alimento/medicamento

**San Miguel Samano MT.** Jefe de Servicio. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Madrid.

**Sánchez Méndez JL.** Médico Jefe de Sección. Servicio de farmacología Clínica Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid.

## RESUMEN

Las interacciones entre medicamentos y alimentos pueden producir efectos negativos en la seguridad y eficacia del tratamiento farmacológico y en el estado nutricional del paciente.

Estas interacciones pueden clasificarse en dos tipos, en función de cual de los dos sustratos (medicamento o alimento) se ve afectado por la presencia del otro. Asimismo, de acuerdo con el mecanismo por el que se producen, pueden ser físico-químicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Las interacciones pueden prevenirse mediante una actuación conjunta por parte del equipo de profesionales sanitarios.

**PALABRAS CLAVE:** Interacciones farmacológicas, Interacciones medicamento – alimento.

## ABSTRACT

Drug - food interactions can produce negative effects in the safety and efficacy of drug therapy, as well as in the nutritional status of the patient.

They can be classified in two types, depending on the substrate (drug or nutrient) that exerts its effect on the other. Regarding the mechanism of the interplay, they can be categorised as physico-chemical, pharmacokinetic or pharmacodynamic interaction.

These interactions can be prevented by a coordinated action of the health care team.

**KEY WORDS:** pharmacologic interactions, interactions drugs – foods

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35: 3-12*

## Introducción

La medicina actual ha alcanzado niveles muy avanzados, tanto en el diagnóstico como en la terapéutica; sin embargo, tan importante como desarrollar fármacos cada vez más seguros y eficaces, es la correcta utilización de las posibilidades terapéuticas ya existentes.

Las reacciones adversas a medicamentos y las enfermedades iatrogénicas han sido identificadas como factores significativos responsables de morbilidad y mortalidad de los pacientes. La proporción de reacciones adversas debidas a interacciones entre medicamentos y alimentos no se conoce exactamente y, en muchas ocasiones, solamente cuando se produce una reacción adversa grave, este tema recibe la atención debida<sup>(1)</sup>.

Las interacciones entre medicamentos y alimentos no se detectan con tanta facilidad como las interacciones entre unos medicamentos y otros, sin embargo, su frecuencia potencial es mucho mayor, ya que los alimentos son, con gran diferencia, la sustancia que más se asocia con la administración de medicamentos. Sin embargo, en la práctica, las interacciones entre fármacos y alimentos son pasadas por alto con frecuencia y, en algunos casos, no son detectadas hasta que ocurren efectos adversos graves. Se han señalado como factores que potencialmen-

te contribuyen a esta falta de atención a la ausencia de una definición y clasificación de las interacciones entre medicamentos y alimentos universalmente aceptada, las dificultades de los médicos para interpretar la abundante información publicada y la falta de aplicación práctica de los conocimientos sobre interacciones en los pacientes<sup>(2)</sup>. Como consecuencia, para evitar estas interacciones, se ha reconocido la importancia de que los profesionales sanitarios dispongan de una información suficiente sobre interacciones entre medicamentos y alimentos para facilitar que el paciente conozca como debe tomar los medicamentos en relación con las comidas.

El objetivo de este trabajo es describir las interacciones entre alimentos y medicamentos con la finalidad de que su uso simultáneo sea correcto y ambos cumplan sus objetivos.

Una interacción entre un nutriente y un alimento puede definirse como:

- La modificación de los efectos de los nutrientes por la administración anterior o simultánea de un medicamento.
- La modificación de los efectos de un medicamento por la administración anterior o simultánea de un nutriente.

En toda interacción hay, pues, un fármaco o nutriente cuya acción es modificada y otro u otros que actúan como precipitantes o desencadenantes de la interacción. En algunos casos, la interacción es bidireccional.

Las eventuales interacciones que puedan ocurrir entre alimentos y medicamentos se pueden traducir en la aparición de efectos inesperados y, aunque en ocasiones pueda haber algún beneficio, el término “interacción” generalmente se asocia a un efecto con potencial relevancia clínica negativa.

Los efectos producidos por este tipo de interacciones pueden ser muy diversos en su tipo e intensidad y van, desde aparentes infradosificaciones debidas a la presencia de alimentos que retardan o inhiben la absorción o la acción de fármacos, hasta, por el contrario, interacciones causadas por fármacos que afectan a la biodisponibilidad o a la utilización de nutrientes<sup>(3)</sup>. Una interacción se considera clínicamente relevante cuando la actividad terapéutica y/o toxicidad de un fármaco se modifica de tal manera que se necesite un reajuste en la posología del medicamento u otra intervención médica al provocar reacciones adversas o una falta de eficacia importante.

La importancia de una interacción depende de varios factores, unos relativos a los fármacos en cuestión y otros a la propia enfermedad en tratamiento. Los medicamentos que con mayor frecuencia pueden ser objeto de interacciones con alimentos con posibles manifestaciones clínicas importantes son:

- Fármacos con un margen terapéutico estrecho, es decir, cuya dosis terapéutica es próxima a la dosis tóxica, ya que existiría el riesgo de posibles efectos tóxicos, tales como warfarina, fenitoína, hipoglucemiantes orales, antihipertensivos, digoxina, contraceptivos orales, litio.
- Aquellos que tienen una curva dosis-efecto de gran pendiente, de forma que cambios pequeños en la dosis producen grandes cambios en el efecto, lo cual es particularmente importante en interacciones que reducen el efecto del fármaco.
- Fármacos que para ser eficaces deben mantener una concentración plasmática sostenida. Este es el caso, por ejemplo, de los antibióticos, cuya eficacia puede comprometerse si durante el tratamiento no se mantienen unos niveles plasmáticos por encima de una concentración mínima inhibitoria.

Del mismo modo que en las interacciones entre medicamentos, el uso de varios medicamentos aumenta el potencial de interacciones entre medicamentos y

nutrientes. La interacción con alimentos no siempre es igual dentro del mismo grupo terapéutico, ya que pueden tener unas características químicas totalmente diferentes, lo que es un factor importante en el potencial para interactuar. Además, un medicamento puede interactuar con distintos sustratos, incluso por mecanismos diferentes, dando lugar a múltiples interacciones, este es el caso de isoniazida, que inhibe el metabolismo de varios medicamentos y nutrientes. También la formulación del medicamento puede ejercer una influencia clínicamente relevante, este es el caso de formulaciones de liberación modificada que pueden tener un perfil de interacciones distinto a las de liberación normal con el mismo principio activo.

Los alimentos en su cantidad y composición, así como el momento en el que se ingieren con respecto a la toma de los medicamentos, también puede influir en la aparición de interacciones. A menos que se especifique de otro modo, el término ayuno se considera como la ausencia de ingesta de alimentos durante al menos 1 hora antes y 2 horas después de la toma del medicamento<sup>(4)</sup>.

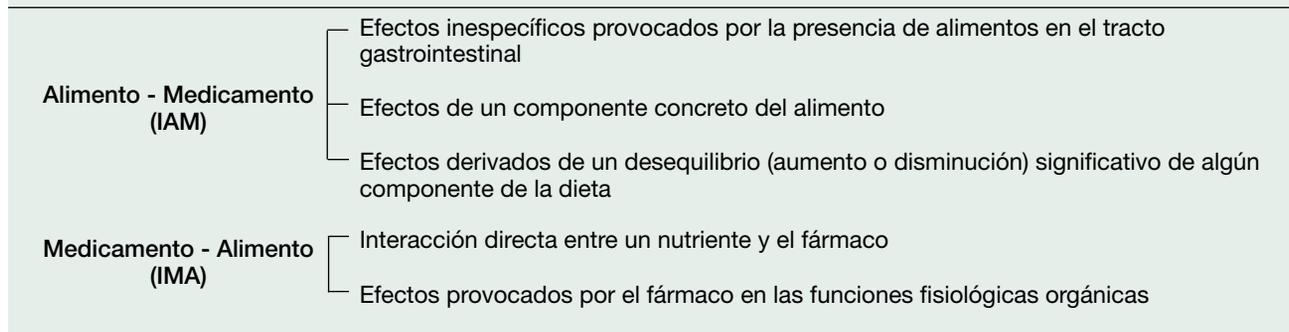
En cuanto a la enfermedad, si esta es grave, mayor significación tendrá una interacción que reduzca la acción del fármaco.

Además, la incidencia y la magnitud de una determinada interacción entre un nutriente y un alimento presentan una gran variabilidad inter- e intra-paciente y, en la situación real, es difícil predecir con precisión lo que puede ocurrir cuando un paciente concreto recibe simultáneamente alimentos y medicamentos. El riesgo de aparición de una interacción depende principalmente de las características de la persona expuesta, incluyendo edad, estado nutricional, patología<sup>(5)</sup> y de diferencias interindividuales tales como la cantidad de enzimas metabólicas, por ejemplo CYP 3A4 en los tejidos<sup>(6)</sup>.

## Tipos de interacciones

Existen diversos criterios para clasificar las interacciones entre alimentos y medicamentos. Una primera clasificación se puede establecer en función de cuál de ambos sustratos es el que ve modificado su comportamiento por la presencia de otro (figura 1)

**Figura 1. Tipos de interacciones entre alimentos y medicamentos**



Al respecto caben dos posibilidades:

- Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)
- Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

## Interacciones de los alimentos sobre los medicamentos (IAM)

Los alimentos, debido a su ingestión conjunta con medicamentos o a un estado de desnutrición o malnutrición por parte del paciente (factor que influye en la respuesta de los medicamentos que toma), pueden alterar el comportamiento del medicamento, es decir, alterar su actividad terapéutica, que puede verse aumentada, disminuida, retardada o incluso cualitativamente alterada.

Este tipo de interacciones es de gran importancia, puesto que actúan sobre la respuesta farmacológica como medio para restaurar la normalidad en el organismo ante una situación patológica y, por tanto, el medicamento no cumpliría con la misión para la que fue prescrito.

Dentro de las interacciones de los alimentos sobre los medicamentos, cabe considerar, tanto los efectos inespecíficos debidos a la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, como los efectos específicos debidos a componentes concretos de los alimentos.

## Interacciones de los medicamentos sobre los alimentos (IMA)

Cuando los medicamentos pueden modificar la utilización normal de los nutrientes y, por tanto, las consecuencias serían de tipo nutricional debido a la administración de fármacos.

La importancia de las IMA está claramente relacionada con la duración del tratamiento y, en general, sólo cabe esperar efectos negativos en casos de tratamientos crónicos o muy prolongados y en poblaciones malnutridas<sup>(3)</sup>. Un ejemplo muy conocido de este tipo de interacciones es la deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>, que se puede producir con un tratamiento prolongado con el tuberculostático isoniazida.

Desde otra perspectiva, y por analogía con las interacciones entre medicamentos (medicamento-medicamento), las interacciones entre alimentos y medicamentos se pueden subdividir de acuerdo con su mecanismo en tres tipos: interacciones fisicoquímicas, farmacocinéticas y farmacodinámicas.

### 1. Interacciones físico-químicas

Se deben a fenómenos de tipo físico-químico exclusivamente y, por tanto, se producen sin necesidad de que intervengan procesos fisiológicos del organismo. Por esta razón, se denominan también interacciones “in vitro”. El resultado de este tipo de interacciones es casi siempre una disminución en la cantidad de fármaco o de nutriente que se absorbe. Pueden producirse por distintos mecanismos, que se describen a continuación:

#### 1.a) *Complexación o formación de precipitados insolubles con algún componente del alimento (cationes, proteínas, fosfatos, fitatos, taninos, fibra,...):*

La interacción entre las tetraciclinas y la leche y los derivados lácteos es, probablemente, una de las más conocidas con la formación de un precipitado insoluble y, por tanto, no absorbible entre el calcio y el fármaco. Esta interacción es importante, pues puede comprometer la actividad terapéutica del fármaco debido a una infradosificación, ya que la leche reduce aproximadamente en un 50-60% la concentración sérica de tetraciclina y oxitetraciclina. La doxiciclina no se ve tan influenciada por esta interacción.

En éste ámbito, es de destacar la creciente presencia en el mercado de alimentos enriquecidos o fortalecidos con calcio, hierro y otros minerales y vitaminas como consecuencia del interés de los consumidores en el cuidado de la salud. Estos alimentos pueden producir interacciones con medicamentos que son considerados adecuados para su ingesta con una dieta normal. Entre estas interacciones, se encuentran una disminución de la absorción producida por quelación o adsorción, disminución de absorción o aumento de la excreción por cambios en el pH gástrico o urinario que pueden dar lugar a efectos clínicamente significativos, por lo que es importante tener en cuenta el mayor potencial de interacciones con este tipo de alimentos<sup>(7)</sup>. Por ejemplo, una interacción de este tipo se ha observado durante la administración conjunta de ciprofloxacino con zumo de naranja enriquecido con calcio y también se reduce la absorción de norfloxacino.

#### 1.b) *Adsorción del medicamento a un componente de la dieta o viceversa.*

Como consecuencia, se producen dificultades de acceso del fármaco a la superficie de la mucosa gastrointestinal, dando lugar a una disminución de la biodisponibilidad. Parece depender principalmente del contenido en fibra y pectina de la dieta.

#### 1.c) *Aumento de la solubilidad del fármaco debido a algún componente de los alimentos, como la grasa.*

Esta interacción físico-química se encuentra muy relacionada con el efecto estimulante de los alimentos sobre las secreciones gastrointestinales como son las sales biliares, las cuales pueden facilitar la disolución de medicamentos liposolubles y su absorción posterior<sup>(3)</sup>, como es el caso de griseofulvina y halofantrina.

#### 1.c) *Interacciones causadas por modificaciones del pH gastrointestinal.*

Los problemas pueden derivarse de alteraciones en la estabilidad de los fármacos a pH ácido o de posibles variaciones en el grado de disociación que afectarán a fármacos o nutrientes que puedan absorberse en el estómago.

Así, algunos medicamentos, tales como eritromicina base y penicilina G, pueden sufrir una degradación

durante su paso por el estómago debido a alteraciones en el pH producidas por los alimentos.

1.d) *Interacciones basadas en un mecanismo Redox*

Cabe destacar dentro de este grupo el efecto que pueden ejercer los alimentos ricos en vitamina C en la absorción del hierro, ya que este mineral sólo se absorbe si se encuentra en estado de oxidación II. El ácido ascórbico, por su carácter reductor, puede facilitar la transformación del  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  favoreciendo, por tanto, su absorción.

2. **Interacciones farmacocinéticas**

En este tipo de interacciones, el alimento modifica la farmacocinética normal del medicamento, de forma que provoca una modificación en la concentración del fármaco en el organismo y, como consecuencia, en sus lugares de acción, que puede afectar a su actividad terapéutica, aumentándola o disminuyéndola, o simplemente retrasándola según los casos, ya que la biodisponibilidad y el efecto muestran buena correlación en muchos medicamentos.

La biodisponibilidad depende de la absorción y del metabolismo del primer paso, por tanto, se considera que las interacciones entre medicamentos y alimentos más importantes son las que se producen en estos procesos<sup>(4)</sup>. Como norma general, se considera que un aumento del 100% en la concentración del medicamento puede producir una respuesta farmacológica aumentada; sin embargo, incluso un pequeño cambio de concentración puede ser importante para medicamentos con un índice terapéutico estrecho.

2.a) *Liberación*

La velocidad de disgregación de un fármaco depende de condiciones fisiológicas tales como pH, motilidad y secreciones gastrointestinales, las cuales pueden afectarse por la presencia de alimentos.

2.b) *Absorción*

La presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal puede afectar a la absorción de fármacos debido a que puede modificar, tanto los factores fisicoquímicos, como los fisiológicos que condicionan dicha absorción. Los alimentos pueden actuar a diferentes niveles:

- Retrasando el vaciado gástrico
- Aumentando la motilidad intestinal
- Estimulando las secreciones gastrointestinales
- Modificando el aclaramiento presistémico de los fármacos a nivel hepático.

Las modificaciones pueden consistir en una alteración de la velocidad de absorción, o en un cambio en la cantidad total de fármaco absorbido, o en ambos efectos a la vez. En el primer caso cambiará la concentración máxima ( $C_{max}$ ), lo cual sólo es importante si se busca un efecto rápido del fármaco (p. Ej., analgésicos o hipnóticos) o para fármacos con semivida muy corta. En el segundo caso, se modifica la concentración estable.

La absorción es indudablemente el aspecto más estudiado y más frecuente en las interacciones farmacocinéticas. Sin embargo, la importancia clínica es en conjunto escasa, salvo algunas excepciones. Este sería el caso del clodronato, para el que la magnitud de la absorción cuando se toma con alimentos es solamente del 10% de la cantidad óptima, mientras que cuando se administra una hora antes del desayuno su absorción relativa es del 91%<sup>(8)</sup> y efectos similares se producen para otros bifosfonatos. También, medicamentos de índice terapéutico estrecho pueden ser influidos de manera muy importante por la ingesta de alimentos, tal como se ha descrito para la fenitoína.

Otro tipo de interacción se produce por la utilización por un medicamento del mismo sistema de transporte del nutriente. Levodopa interacciona con los aminoácidos al nivel de la absorción. Además, comparten el mismo transportador a través de la barrera hematoencefálica y cualquier intervención dietética que afecte a los aminoácidos neutros circulantes (valina, leucina, isoleucina, tirosina y triptófano) puede modificar los efectos biológicos y clínicos de levodopa<sup>(5)</sup>.

2.c) *Distribución*

Una vez que el fármaco se encuentra en la circulación general, éste debe llegar a sus lugares de acción, metabolización y excreción. Los mecanismos de interacción pueden ser de dos tipos:

- a) desplazamiento del fármaco por un nutriente en su unión a proteínas plasmáticas
- b) déficit de proteínas plasmáticas por una alimentación inadecuada

En ambos casos, el resultado de la interacción es un aumento de la actividad del fármaco, pues habrá mayor cantidad de fármaco libre, que es el que puede ejercer el efecto.

2.d) *Metabolismo*

La metabolización de los fármacos tiene como objetivo convertirlos en sustancias polares, que así serán hidrosolubles y por tanto eliminables por vía urinaria. Para lograr este fin, tienen lugar una serie de reacciones enzimáticas que pueden ser de dos tipos:

- No sintéticas: reacciones de oxidación y reducción
- Sintéticas: reacciones de conjugación con moléculas endógenas.

Aunque el hígado es el principal órgano en el que tiene lugar el metabolismo, estas isoenzimas están presentes en muchos tejidos y CYP3A4, que es la más abundante del citocromo P450, siendo responsable de la biotransformación de más del 50% de los fármacos, se encuentra en concentración elevada en la mucosa del intestino delgado.

Por tanto, los medicamentos administrados por vía oral tienen más probabilidad de sufrir este tipo de interacciones.

Las interacciones entre fármacos y alimentos a nivel de metabolización de los primeros puede explicarse porque:

- Los alimentos aportan sustratos necesarios para las reacciones de conjugación
- Los alimentos pueden provocar inducción o inhibición de los sistemas enzimáticos
- Los alimentos producen cambios en el flujo de sangre esplénico-hepático.

Las interacciones por alteraciones en el metabolismo son las que con más frecuencia tienen repercusión clínica.

El efecto de los inductores enzimáticos es que disminuyen la semivida plasmática de los fármacos que se metabolizan por este sistema, lo que puede conducir a un menor efecto terapéutico del fármaco o a una menor duración del mismo (figura 2). El zumo de pomelo representa uno de los ejemplos más significativos de las interacciones alimento-medicamento. Inhibe la actividad metabólica del isoenzima 3A4 del citocromo P450 en la pared intestinal y activa la glicoproteína P (P-gp), que está localizada en el borde en cepillo de la pared intestinal y también transporta sustratos de CYP3A4 dando lugar a un aumento en la concentración de varios medicamentos. La magnitud de la interacción, en ocasiones, es tan grande que puede alcanzarse un aumento de cinco veces en la absorción oral de un fármaco.

Esta interacción puede ser clínicamente relevante, sobre todo en fármacos de índice terapéutico estrecho, pacientes ancianos o con insuficiencia hepática<sup>(9)</sup>. Así, al administrar pomelo con estatinas (cerivastatina), aumenta el riesgo de rabdomiolisis que está descrito para estos medicamentos.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos, como los benzopirenos, son compuestos que se producen como consecuencia de una combustión incompleta

y por tanto, se pueden encontrar en la superficie de alimentos cocinados a la brasa, productos ahumados e, incluso, en el humo del tabaco. Estos compuestos, al ingerirse, inducen las reacciones de oxidación y glucuronidación, acelerando el metabolismo de ciertos fármacos<sup>(10)</sup>.

### 2.e) Excreción

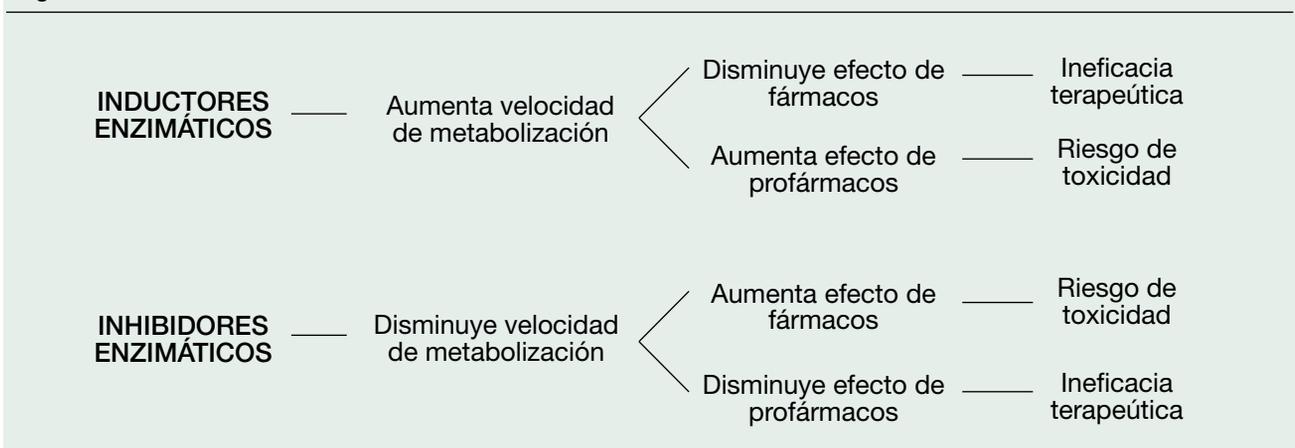
Para que los medicamentos puedan ser eliminados por vía renal deben encontrarse en forma ionizada al pH de la orina. Los alimentos pueden influir también a este nivel modificando el pH de la orina y provocar alteraciones en la eliminación de fármacos por esta vía. Existen alimentos y medicamentos acidificantes y alcalinizantes de la orina, dependiendo de la acidez o de la basicidad de las cenizas del alimento (es decir, de su composición en materia mineral). Una dieta rica en proteínas produce una orina ácida, que aumenta la velocidad de excreción de fármacos catiónicos tales como amitriptilina. Una dieta rica en proteínas también aumenta el flujo plasmático renal y la tasa de filtración glomerular mediada por la liberación de glucagón<sup>(5)</sup>.

Otro tipo de interacción a este nivel consiste en un efecto competitivo en la reabsorción tubular. En concreto, son importantes las interacciones que se pueden producir entre la sal (NaCl) y las sales de litio. El consumo de alimentos con abundante sal puede dar lugar a una disminución del efecto farmacológico, ya que el sodio facilita la eliminación urinaria de las sales de litio porque se establece una inhibición competitiva para la reabsorción. Por ello, deben evitarse las oscilaciones bruscas en la ingesta de sal, una vez establecida la dosis de fármaco eficaz, durante un tratamiento con sales de litio<sup>(10)</sup>.

### 3. Interacciones farmacodinámicas

Estas interacciones producen cambios en la respuesta del paciente a una combinación fármaco-nutriente, sin modificación en la farmacocinética del medicamento o la biodisponibilidad del nutriente.

**Figura 2. Posibles consecuencias de los alimentos en la metabolización de fármacos**



Por su mecanismo, la interacción puede producirse en receptores farmacológicos o por sinergias funcionales y por alteración en los sistemas de transporte celulares. Pueden ser agonistas (cuando se potencia la acción) o antagonistas (cuando se disminuye o inhibe la acción).

Este tipo de interacciones es poco frecuente, ya que por su propia naturaleza los medicamentos y los alimentos tienen destinos y finalidades diferentes en el organismo. Sin embargo, existen algunas interacciones relevantes muy frecuentes como es el caso de la sal con los antihipertensivos, cuya ingesta conjunta produce un aumento en la presión arterial sistólica y diastólica<sup>(11)</sup>.

Dentro del grupo de las interacciones fármaco-alimento de tipo farmacodinámico, sin duda una de las más importantes es la que se produce entre el alcohol (bebidas alcohólicas) y los fármacos que actúan a nivel de estimulación o depresión del sistema nervioso central (SNC). A continuación se describen algunas otras interacciones de este tipo:

- Regaliz y fármacos antihipertensivos (espironolactona) y digitálicos. Un principio activo del regaliz, el ácido glicirretínico, es estructural y químicamente similar a la aldosterona y a la desoxicortisona.
- Vitamina K y anticoagulantes cumarínicos como acenocumarol y warfarina. Los alimentos ricos en vitamina K, como verduras de hoja ancha (grelos, espinacas, coliflor, brécol, col, lechuga, nabos...) lentejas, aceite de girasol, judías, hígado de vaca, etc., pueden provocar una disminución de los efectos terapéuticos.
- La vitamina E en dosis elevadas (mayores de 400 UI) y los ácidos grasos omega-3 contenidos en los aceites de pescado pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes, aumentando el riesgo de sangrado.

- Potasio y diuréticos natriuréticos (ahorradores de potasio), pueden provocar hiperpotasemia y riesgo de sufrir arritmias cardíacas.

Desde una perspectiva amplia, podrían incluirse también como interacciones farmacodinámicas los efectos de la asociación de arroz y tratamientos con fármacos astringentes, de alimentos ricos en fibra con laxantes, o de la ingestión de productos que contienen cafeína con ciertos analgésicos<sup>(12)</sup>.

### Acciones de los fármacos sobre los nutrientes (IMA)

Algunos fármacos pueden influir en la absorción y utilización de nutrientes. Como ejemplo representativo de este tipo de interacciones cabe citarse la que se produce entre los medicamentos antidepressivos de tipo IMAO (inhibidores del sistema enzimático de la monoaminoxidasa) y las aminas contenidas en ciertos alimentos en el ámbito del metabolismo.

Los medicamentos IMAO (ej. tranilcipromina, moclobemida) tienen en común su capacidad de bloquear la desaminación oxidativa de aminas biógenas tales como adrenalina y noradrenalina (catecolaminas), serotonina y dopamina, pero también inhiben la metabolización de aminas ingeridas con diversos alimentos sometidos a procesos de fermentación, como son tiramina e histamina. Como consecuencia de la interacción, aumenta la concentración de aminas presoras de acción directa produciendo crisis hipertensivas, que pueden ser graves.

También se ha descrito una reacción en pacientes tratados con isoniazida que ingieren alimentos ricos en histamina con aparición de enrojecimiento facial y cefalea severa. Otros medicamentos incluyen a orlistat (con indicación en pérdida de peso), que por su actividad inhi-

**Tabla I. Interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes**

Medicamento	Alimento	Efecto de la interacción
Didanosina	Alimentos	Disminución absorción didanosina
Alendronato	Alimentos	Disminución absorción alendronato
Orlistat	Grasas	Disminución absorción grasas, vitaminas
Cerivastatina	Pomelo	Disminución metabolismo cerivastatina
Estrógenos	Pomelo	Disminución metabolismo estrógenos
Tranilcipromina	Tiramina (alimentos fermentados)	Aumento de aminas presoras
Diazepam	Alcohol	Aumento efecto sedante
Metronidazol	Alcohol	Reacción tipo disulfiram
Olanzapina	Alcohol	Aumento efecto sedante
Isoniazida	Vitamina B6	Deficiencia de vitamina K
Warfarina	Vitamina K	Disminución efecto de vitamina K
Antihipertensivos	Sodio, regaliz	Disminución efecto antihipertensivo
Ciclosporina	<i>Hypericum perforatum</i>	Aumento metabolismo de ciclosporina
Indinavir	<i>Hypericum perforatum</i>	Aumento metabolismo de indinavir

bidora de la lipasa intestinal puede interferir en la absorción de las vitaminas liposolubles.

### 1. Antagonismo de vitaminas

Existen determinados medicamentos, independientemente de su efecto terapéutico, con efecto antagónico de las vitaminas que inducen hipovitaminosis como efecto adverso por diferentes mecanismos <sup>(13)</sup>

- Folatos: Pirimetamina, triamtereno, trimetoprim, vincristina, fenobarbital, primidona, sulfasalazina y metotrexate.
- Tiamina (B<sub>1</sub>): isoniazida, hidralazina, cicloserina, levodopa.
- Vitamina K: anticoagulantes orales.
- Piridoxina (B<sub>6</sub>): isoniazida, alcohol, anticonceptivos orales, fenitoína, fenobarbital.
- Acido nicotínico: isoniazida.

Otros efectos diferentes sobre el estado nutricional pueden producirse durante la ingesta crónica de ciertos fármacos que puede derivar en una reducción de la ingesta de nutrientes y situación de anorexia. Por ejemplo, los antidepresivos, por efecto anticolinérgico, ocasionan

sequedad de boca o sabor metálico, provocando una disminución de la ingesta alimentaria. También, algunos antibióticos y fármacos de acción cardiovascular, en ocasiones, originan una pérdida de electrolitos, que se explica por efectos nefrotóxicos que interfieren con la reabsorción y secreción tubular. Otros procesos en los que también se altera la ingestión de alimentos son consecuencia de cambios en gusto y olfato, inducidos por algunos fármacos o la radioterapia.

### 2. Interacciones con el alcohol

Aunque no puede considerarse, obviamente, al alcohol como un nutriente, las interacciones que se pueden derivar de la administración de medicamentos y el consumo de alcohol tienen en muchos casos unas consecuencias especialmente graves.

Las interacciones alcohol-fármacos que pueden presentarse podrían englobarse en dos grandes grupos:

- El alcohol actúa modificando el efecto del fármaco (IAM)
- El fármaco modifica la metabolización o el efecto tóxico del alcohol (IMA)

A su vez, las primeras pueden ser de tipo farmacodinámico, que comprenden básicamente las que afectan a fármacos que actúan sobre el SNC, o de tipo farmacocinético, que tienen como principal consecuencia la modificación de los procesos de absorción y metabolización de fármacos, con potenciación o disminución de sus efectos terapéuticos y/o secundarios.

Otro tipo de interacción alcohol-fármaco se produce como consecuencia del bloqueo de la metabolización del alcohol etílico por el enzima aldehído deshidrogenasa, con potenciación de sus efectos tóxicos, conocida como reacción tipo antabús o disulfiram. Es también una interacción especialmente grave, pues este bloqueo metabólico provoca sudoración, rubor en cara y cuello, náuseas, vómitos, dolor abdominal y cefalea. En casos graves, se puede llegar a una importante caída de la presión arterial y a alteraciones del ritmo cardíaco que pueden llevar a la muerte. No obstante, la citada interacción la presentan muchos otros fármacos, empleados en muy diversos tipos de tratamiento terapéutico ej. metronidazol e isoniazida.

### Situaciones especiales

Un caso particular de interacciones entre alimentos y medicamentos es el de la nutrición enteral. La nutrición enteral mediante sonda es la alimentación de elección para los pacientes que requieren nutrición artificial. La mayoría de estos pacientes, además necesita recibir tratamiento farmacológico concomitante, con el riesgo potencial de interacciones entre nutrientes y alimentos que pueden ser clínicamente relevantes. De hecho, durante la nutrición enteral, estas interacciones son más frecuentes que en los pacientes alimentados por vía oral, por lo que deberían ser reconocidas y prevenidas para optimizar los objetivos nutricionales y terapéuticos de eficacia y seguridad<sup>(14)</sup>.

Fármacos	Tipo de malabsorción
Orlistat, aceite mineral	Carotenos, vitaminas A, D, K
Antiácidos con aluminio	Fósforo, calcio, hierro, cobre, folatos
Cimetidina	Vitamina B12
Cloruro potásico	Vitamina B12
Colchicina	Global
Heparina	Vitamina D
Colestiramina, colestipol	Grasas, vitaminas A, D, K, B12, hierro y folatos
Diuréticos	Calcio, potasio, magnesio, zinc
Fenobarbital, difenilhidantoína, primidona	Calcio, folatos
Fenolftaleína	Vitamina D, calcio
Isoniazida	Vitamina B6
Metildopa	Vitamina B12, folatos
Metotrexato, trimetoprim/sulfametoxazol	Folato, grasa, calcio
Neomicina	Global
PAS	Grasa, vitamina B12, folatos
Penicilamina	Vitamina B6, zinc, cobre
Prednisona	Calcio
Tetraciclinas	Hierro

Las interacciones farmacológicas y fármaco-nutricionales en el anciano, en sus aspectos básicos, no poseen un carácter diferente a las del resto de la población. Sin embargo, la incidencia de interacciones entre fármacos y alimentos con significación clínica es mayor en la población anciana, debido a su elevado consumo de medicamentos, la mayor incidencia de incumplimiento y errores de medicación, los cambios fisiológicos que condicionan alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia y a que el estado nutricional de los ancianos con frecuencia no es óptimo<sup>(15)</sup>.

Los pacientes crónicos consumidores de múltiples medicamentos también tienen un alto riesgo de sufrir interacciones entre medicamentos y alimentos clínicamente relevantes. Este es el caso de los pacientes receptores de trasplantes, con hipertensión, insuficiencia cardíaca o diabetes<sup>(1)</sup>.

El potencial de inducir interacciones medicamentosas ha sido menos investigado para las plantas medicinales que para otros medicamentos. Sin embargo, una parte muy importante de la población consume plantas medicinales (En Estados Unidos se estima 30-40%) y, en la mayoría de los casos, sin prescripción médica<sup>(16)</sup>.

La planta medicinal hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), que es empleada con gran frecuencia por pacientes con depresión, a pesar de que no ha demostrado eficacia en la depresión mayor, tiene actividad como inductor enzimático del metabolismo a través del citocromo P450 3A4, y ha dado lugar a interacciones con repercusiones graves con medicamentos tales como ciclosporina, indinavir y otros. La soja es otra planta que interacciona con determinados medicamentos como tamoxifeno (con actividad antiestrogénica en el tratamiento del cáncer de mama) o toremifeno, ya que contiene fitoestrógenos de estructura química flavonoide, principalmente la ipriflavona, que actúa como antagonista inhibidor de los isoenzimas CYP1A2 y CYP2C9. Otras plantas medicinales que han producido interacciones con medicamentos son suplementos de ajo, ginseng, efedra y ginkgo.

## Medidas de prevención

A lo largo de esta revisión, hemos comprobado que la administración concomitante de medicamentos y alimentos puede dar lugar a interacciones que modifiquen los efectos de estos con una intensidad que puede llegar a ser grave o, incluso, tener un desenlace mortal. De esta información, se deduce la gran importancia de que los profesionales sanitarios estén familiarizados con las interacciones entre medicamentos y alimentos con el objetivo de optimizar la efectividad y minimizar la toxicidad de los medicamentos en los pacientes, tal como han resaltado diferentes autores<sup>(4,17,18)</sup>.

Para la diferenciación y diagnóstico de una interacción de este tipo, se manejan criterios análogos a los de identificación de reacciones adversas a medicamentos; es decir, se trata de responder a las siguientes cuestiones<sup>(19)</sup>:

- Existe una asociación consistente entre la administración del medicamento, o de la combinación nutriente/medicamento y el resultado adverso o no deseado, observado.
- Existe una razonable relación temporal entre la administración de la combinación nutriente/medicamento y el efecto adverso.
- La asociación es verosímil.

En primer lugar, es necesario realizar una cuidadosa historia clínica que incluya toda la información sobre la ingesta de medicamentos sin receta, alimentos, alcohol y plantas medicinales (dietas de pomelo, regaliz, adelgazantes...), ya que como han recordado algunos autores, la historia sobre las plantas medicinales generalmente no está incluida en la práctica clínica y los pacientes, habitualmente, no informan sobre este tema de manera espontánea<sup>(20)</sup>. Otro factor a considerar son los alimentos enriquecidos en micronutrientes, sobre cuyos problemas han llamado la atención recientemente algunos autores<sup>(13)</sup>.

Los grupos de población con un riesgo de interacciones especialmente elevado deben recibir especial atención, tal como sucede en los ancianos, bajo peso corporal, insuficiencia renal, mujeres embarazadas, etc. También los pacientes de unidades de larga estancia, que suelen ser principalmente ancianos y pacientes con enfermedades crónicas como cáncer, Sida o tratamiento con anti-coagulantes, deben ser monitorizados.

Dadas las dificultades para establecer el riesgo real de que se desarrolle una interacción determinada, es necesario identificar, en la medida de lo posible, las situaciones en las que este riesgo es mayor. Para ello, puede ser útil seguir las siguientes reglas prácticas<sup>(21)</sup>: Conocer bien las características de los fármacos que con más frecuencia producen interacción, en especial aquellos fármacos que más se utilizan.

- Considerar siempre la situación de aquellos órganos cuya enfermedad puede facilitar una interacción (insuficiencia renal e insuficiencia hepática).
- Reducir siempre al mínimo el número de medicamentos que deben administrarse
- Evitar las asociaciones que estén contraindicadas. Sustituir el fármaco desencadenante por otro del mismo grupo, pero con menos potencial interactivo (p. ej., cimetidina por ranitidina, famotidina o nizatidina).
- Observar cuidadosamente la acción terapéutica y tóxica cuando en un tratamiento se adicionen o se supriman fármacos. Considerar la posibilidad de una interacción cuando la respuesta del paciente no es la esperada (efecto tóxico y falta de respuesta).
- Medir los niveles de fármaco cuando se sospeche interacción y la concentración del fármaco objeto se pueda determinar (antiepilépticos, antiarrítmicos e inmunodepresores).

Es necesario tener en cuenta que las interacciones entre medicamentos y alimentos se producen en una si-

tuación real y no deben inducir al profesional sanitario a tratarlas sistemáticamente como contraindicaciones estrictas, sino a su valoración individual en cada paciente en relación, tanto a la farmacoterapia, como a la ingesta de alimentos; pues, aunque la interacción se produzca, sólo en un porcentaje de casos, a priori no siempre identificables, se va a acompañar de consecuencias clínicamente relevantes, merecedoras de una intervención que, además, deberá ser temprana<sup>(21)</sup>. En este sentido, es recomendable abandonar las combinaciones de medicamentos razonables desde un punto de vista terapéutico que produzcan un riesgo de interacción solamente cuando existan otras opciones que sean equivalentes terapéuticamente.

Los profesionales sanitarios, por tanto, deben informar a los pacientes sobre la conveniencia de no tomar determinados medicamentos junto con algunos alimentos para evitar las interacciones, ya que el fallo en evitar o minimizar estas interacciones puede aumentar el riesgo de fracaso terapéutico<sup>(18)</sup>. Uno de los aspectos más importantes para el propio interés y seguridad del enfermo, es aconsejarle bien sobre los tiempos más convenientes de ingestión de medicamentos en relación con las comidas, de manera que el horario y el tipo de alimentación favorezca al máximo la consecución del efecto terapéutico que se persigue con el tratamiento farmacológico prescrito. Además, cuando toma varios medicamentos, debe conocer cuales puede tomar juntos y cuales debe tomar solos.

Para evitar una interferencia en la absorción de medicamentos y minerales, se ha recomendado que los medicamentos orales implicados sean administrados junto con un vaso de agua con el estómago vacío, una hora antes ó dos horas después de la ingesta. En el caso de medicamentos que produzcan molestias gástricas con el estómago vacío, podría ingerirse una pequeña cantidad de hidratos de carbono refinados con una baja densidad de nutrientes<sup>(22)</sup>. Además, en situaciones en las que se produce una interacción, tal como se ha observado en la administración simultánea de medicamentos y vitaminas, se ha recomendado realizar una suplementación adecuada de los nutrientes y un ajuste en la dosificación del medicamento<sup>(23)</sup>.

En la medida de lo posible, no es conveniente cambiar bruscamente el tipo de dieta consumida habitualmente por las personas tratadas con medicamentos; por ejemplo, en el caso de administrar teofilina, pasar de dietas hiperproteicas a dietas hipoproteicas, o viceversa. Si se cambia la dieta, es conveniente determinar las concentraciones plasmáticas del medicamento (cuando sea factible) para apreciar posibles fluctuaciones. También puede afectar a la aparición de interacciones el cambio de una especialidad farmacéutica de liberación modificada por otra especialidad con el mismo principio activo.

Asimismo, en relación con la dieta puede ser necesario:

- Revisar la dieta del paciente, orientándole si fuese necesario sobre los alimentos que debe evitar.

- Implicar a los profesionales de la salud en el consejo dietético mediante la elaboración de hojas informativas sobre interacciones dietético-farmacológicas.
- Informar sobre la interferencia de la ingesta de alcohol con la toma de medicamentos.
- Vigilar el estado nutricional del paciente, teniendo en cuenta la posible depleción vitamínica (folatos, vitamina D, etc.)

Se han realizado investigaciones sobre los métodos de prevención de las interacciones entre medicamentos y alimentos. Se ha señalado que el programa más adecuado combinaría un sistema de información para ayudar a que los profesionales sanitarios seleccionen los tiempos de administración más adecuados y aumente su atención sobre las interacciones potenciales con un programa de información al paciente con instrucciones verbales, prospectos y etiquetas<sup>(18)</sup>.

Considerando la información anterior, las interacciones pueden prevenirse, pero para ello es necesario un ejercicio de responsabilidad conjunta por parte del equipo de salud:

- Médico. Debe conocer el riesgo y predecir los efectos adversos del fármaco y de sus combinaciones con alimentos. Igualmente, debe realizar la evaluación del estado nutricional y monitorizar el empleo de fármacos.
- Enfermero/a. Debe conocer cuándo han de administrarse los fármacos con relación a la ingesta de alimentos.
- Dietista. Tiene la responsabilidad específica de suministrar al resto del equipo sanitario las pautas dietéticas recomendables.
- Farmacéutico. Su misión es instruir al paciente, asesorar al médico y elaborar las pautas de administración de fármacos, en relación con la pauta dietética, incluyendo suplementos de nutrientes.

Son de gran utilidad para el uso correcto del medicamento la ficha técnica y el prospecto, ya que contienen información completa sobre el medicamento, incluyendo sus interacciones y recomendaciones sobre su modo de administración en relación con la ingesta de alimentos<sup>(24,25)</sup>.

En el caso de presentarse una reacción adversa resultante de posibles interacciones entre alimentos y medicamentos de reciente comercialización (durante los primeros 5 años), se debe notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia, mediante las tarjetas amarillas a través de los Centros Regionales, existentes en cada Comunidad Autónoma.

En conclusión, en este momento, existe un amplio consenso sobre la importancia de que los profesionales sanitarios estén familiarizados con las interacciones entre fármacos y nutrientes, y que además reciban una educación continuada con el objetivo de optimizar la terapéutica y mantener un estado nutricional adecuado del paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Turton-Weeks SM, Barone GW, Gurley BJ, Ketel BL, Lightfoot ML y Abul-Ezz SR. St John's Wort: A hidden risk for transplant patients. *Progr Transp* 2001;11:116-20.
2. Hansten PD. Drug interaction management. *Pharm World Sci* 2003;25:94-7.
3. Lasheras B. Bases farmacológicas de las interacciones entre fármacos y nutrientes. En: *Alimentos y nutrición en la práctica sanitaria*. Ed. Díaz de Santos. Madrid, 2003.
4. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-drug interactions. *Drugs* 2002;62:1481-502.
5. Lourenço R. Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition* 2001;20:187-193.
6. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
7. Wallace AW, Amsden GW. Is it really OK to take this with food? Old interactions with a new twist. *J Clin Pharmacol* 2002;42:437-43.
8. Laitinen K, Patronene A, Harju P, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone* 2000;27:293-6.
9. Bailey DG, Malcolm J, Arnold O, Spence JD. Grapefruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol* 1998;46:101-10.
10. Mariné A, Vidal MC, Codony R. Interacciones entre fármacos y alimentos. En: *Nutrición y dietética*. Aspectos sanitarios. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 1993 (Volumen 2): 902-57.
11. Chrysant SG, Weder AB, McCarron, et al. Effects of isradipine or enalapril on blood pressure in salt-sensitive hypertensives during low and high dietary salt intake. *Am J Hypertens* 2000;13:1180-8.
12. San Miguel MT, Vargas E, Martínez JA. Interacciones entre medicamentos y alimentos: aspectos actuales. *An R Acad Nac Farm* 2004;70:147-79.
13. Sandstrom B. Micronutrient interactions: effects on absorption and bioavailability. *Br J Nutr* 2001;85:S181-5.
14. Panhilinan JM. How does warfarin interact with enteral nutrition?. *Medscape Pharmacists* 2008 (<http://www.medscape.com/viewarticle/581798>)
15. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet* 2007;370:185-91.
16. Beijnen JH, Schellens JHM. Drug interactions in oncology. *EJHP* 2008;14:17-8.
17. Maka DA, Murphy LK. Drug-nutrient interactions: a review. *AACN Clin Issues* 2000;11:580-9.
18. McCabe BJ, Frankel EH, Wolfe JJ, eds. Handbook of food-drug interactions. CRC press. Boca Raton, Florida 2003.
19. Jiménez NV, Merino M, Ordovás JP, Casabó V. *Interacciones entre medicamentos y alimentos: bases farmacoterapéuticas*. 1º ed. Ed. Nutricia. Madrid 1999.
20. Evans V. Herbs and the brain: friend or foe? The effects of ginkgo and garlic on warfarine use. *J Neurosci Nurs* 2000;32:229-32.
21. De Cos MA. Interacciones de fármacos y sus implicaciones clínicas. En: Flórez J. *Farmacología Humana*. Ed. Masson 3º edición. Barcelona 1997:165-76.
22. Murray JJ, Healy MD. Drug-mineral interactions: a new responsibility for the hospital dietitian. *J Am Diet Assoc* 1991;91:66-70.
23. Schumann K. Interactions between drugs and vitamins at advanced age. *Int J Vitam Nutr Res* 1999;69:173-8.
24. San Miguel MT, Martínez JA, Vargas E. Food-drug interactions in the summary of product characteristics of proprietary medicinal products. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:77-83.
25. Ratain MJ, Cohen EE. The value meal: how to save \$1,700 per month or more on lapatinib. *J Clin Oncol* 2007;25:3397-8.

# Diagnóstico y tratamiento del estreñimiento en el niño

**Camarero Salces C.** Médico adjunto. Profesor asociado de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

**Rizo Pascual JM.** Médico Interno, Residente 4º año. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

## RESUMEN

En este artículo, revisamos el diagnóstico y tratamiento del estreñimiento funcional en los niños, no abordamos el estreñimiento orgánico. La dificultad en la defecación es un problema frecuente en la consulta de pediatría y supone el 25-45% de las consultas de los especialistas en gastroenterología pediátrica. En la mayoría de los casos es funcional, sin embargo el pediatra debe tener presentes siempre los síntomas y/o signos que puedan indicar la presencia de causas, inhabituales pero serias, de estreñimiento orgánico. Estudios recientes demuestran que las recomendaciones emitidas por las guías clínicas disponibles están basadas en la experiencia personal y en consensos más que en la evidencia científica. Las medidas terapéuticas incluyen desimpacción y tratamiento de mantenimiento consistente en cambios dietéticos, modificación de los hábitos higiénicos y el uso de laxantes. La adición de fibra en la dieta puede ayudar. La mayoría de los niños mejoran con estas medidas, que con frecuencia deben mantenerse durante varios meses y solamente el 50-70% de los niños con estreñimiento funcional consiguen una mejoría a largo plazo.

**PALABRAS CLAVE:** Estreñimiento. Laxantes. Niños.

## ABSTRACT

In this article we review the diagnosis and the treatment of functional constipation in children, we do not deal with the organic constipation. Difficulty in defecation is a common pediatric problem encountered by general paediatricians and accounts for about 25%-45% of a paediatric gastroenterologist's work. Constipation in children usually is functional, however, physicians must be alert for red flags that may indicate the presence of an uncommon but serious organic cause. This review is intended for general paediatricians who are not specialists in the management of constipation. Most treatment guidelines are authority based rather than evidence based. The currently recommended treatment includes disimpaction, and maintenance therapy, consisting of dietary changes, behavioural modification, and use of laxatives. Adding fiber to the diet may improve constipation. These measures are effective in the majority of children but a sizable proportion needs long-term therapy and only 50 to 70 percent of children with functional constipation demonstrate long-term improvement.

**KEY WORDS:** Constipation. Laxatives. Children.

*Inf Ter Sist Nac Salud 2011; 35; 13-20*

## Introducción

El estreñimiento es un motivo de consulta frecuente en la consulta de pediatría general, con una prevalencia variable desde el 0,7% al 29,6%<sup>(1)</sup>. Esta cifra aumenta hasta un 25-45% en consultas de gastroenterología pediátrica. Hay grupos más susceptibles a este problema como son los niños con parálisis cerebral o autismo, donde el 26,5% y el 74% son estreñidos<sup>(2,3)</sup>. En algunos pacientes hay cierta predisposición familiar, encontrando antecedentes familiares de estreñimiento en el 28-50% de los casos<sup>(4)</sup>.

Las causas orgánicas afectan a menos del 10% de los niños con estreñimiento, siendo en los demás estreñimiento funcional (EF).

Se han hecho intentos para definir los criterios diagnósticos y establecer la terminología adecuada del EF. En 1997, un grupo de expertos se reunió en Roma para definir los criterios diagnósticos (Roma II) de varios trastornos funcionales gastrointestinales en los niños<sup>(5)</sup>. Posteriormente en una nueva reunión (Roma III) se realizó una revisión de los criterios previos llegando a un consenso basado en la experiencia clínica y la revisión de la literatura<sup>(6,7)</sup>

que se resume en la tabla I. Hasta fechas recientes la terminología utilizada para describir algunas situaciones clínicas del estreñimiento crónico ha sido confusa y por ello en 2005, The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) Group<sup>(8)</sup> propuso una terminología simplificada que se recoge en la tabla II.

**Tabla I. Criterios diagnósticos de EF en niños y adolescentes** <sup>(6,7)</sup>

0-4 años	Mayores de 4 años
<b>Al menos 2 de los siguientes durante 1 mes:</b>	<b>2 ó más de los siguientes al menos 1 vez/semana durante 2 ó más meses en niños con insuficientes criterios para el diagnóstico de colon irritable</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos ó menos deposiciones a la semana</li> <li>• Al menos 1 episodio de incontinencia/semana, en un niño que controla esfínteres</li> <li>• Retención excesiva de heces</li> <li>• Defecación dolorosa o difícil</li> <li>• Presencia de una gran masa fecal en el recto</li> <li>• Heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dos ó menos deposiciones a la semana</li> <li>• Al menos 1 episodio de incontinencia/ semana</li> <li>• Evita la defecación</li> <li>• Defecación dolorosa o difícil</li> <li>• Presencia de una gran masa fecal en el recto</li> <li>• Heces de gran diámetro que pueden obstruir el inodoro</li> </ul>

**Tabla II. Terminología recomendada para el estreñimiento funcional en el niño**<sup>(8)</sup>

<p><b>Estreñimiento crónico.</b>- 2 ó más de las siguientes en los 2 meses previos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos de 3 deposiciones/semana</li> <li>• Más de 1 episodio de incontinencia fecal/semana</li> <li>• Heces grandes en el recto o palpables en el abdomen</li> <li>• Paso de heces grandes que pueden obstruir el inodoro</li> <li>• Posturas de retención o actitud de retención fecal</li> <li>• Defecación dolorosa</li> </ul>
<p><b>Incontinencia fecal.</b>- defecación en un lugar inapropiado</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incontinencia fecal orgánica: secundaria a una enfermedad orgánica (por ejemplo, enfermedad neurológica ó alteraciones del esfínter)</li> <li>• Incontinencia fecal funcional: es una enfermedad no-orgánica que puede subdividirse en: <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Estreñimiento asociado a incontinencia fecal:</i> incontinencia fecal funcional asociado a estreñimiento</li> <li>- <i>Incontinencia fecal no retentiva:</i> paso de heces en un lugar inapropiado, en niños mayores de 4 años sin evidencia de estreñimiento</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Impactación fecal.</b>- gran masa fecal en el recto o abdomen que es improbable que sea eliminada sin ayuda. Puede ser demostrada por el examen rectal o abdominal u otros métodos.</p>
<p><b>Disinergia del suelo pélvico.</b>- incapacidad para relajar el suelo pélvico al intentar la defecación.</p>

## Fisiopatología de la defecación

Conviene hacer un breve recuerdo de la fisiología de la defecación para comprender esta entidad.

En el colon existen varios movimientos responsables del tránsito intestinal:

- Contracciones segmentadas, no propulsivas, fásicas, que mezclan el contenido luminal.
- Contracciones de gran amplitud, propulsivas, que movilizan el contenido hacia el recto.
- Cambios en el tono colónico.

El bolo fecal distiende el recto vacío, estimula los receptores sensoriales de la pared intestinal y del suelo pélvico. Las fibras sensoriales ascendentes permiten tener una sensación consciente de la distensión rectal. Hay una contracción transitoria de los músculos estriados voluntarios, el esfínter anal externo (EAE) y los músculos puborrectales (angulación ano-rectal o también llamado tercer esfínter). La transmisión del impulso nervioso por el plexo mientérico de la pared rectal inferior produce un reflejo inhibitorio de esfínter anal interno (EAI) involuntario, el reflejo recto anal inhibitorio, y del esfínter anal externo por mecanismos reflejos. Varios estudios han demostrado que el reflejo rectoanal inhibitorio está presente en niños mayores de 26 semanas de edad gestacional. La relajación de los músculos puborrectales, dan lugar a un canal anal sin obstrucción. El aumento de la presión abdominal y la peristalsis rectal dan lugar a la expulsión de heces y al vaciamiento del recto por completo.

Antes de la adquisición del control voluntario, la distensión rectal da lugar a la pérdida de actividad eléctrica y tono del EAE. Hacia los 24-30 meses, la maduración de las células ganglionares mientéricas está asociada a la persistencia de la actividad tónica del EAE, mediado por un reflejo espinal y aumentado por los centros corticales supraespinales, permitiendo un control consciente de la defecación y una inhibición del reflejo.

La capa sensitiva anal percibe el bolo fecal y el individuo realiza una decisión consciente de si puede defecar o si se pospone mediante la contracción del esfínter anal externo y de los músculos puborrectales. Si la defecación se retrasa mucho en el tiempo, se necesita un esfuerzo voluntario significativo, que incluye la contracción de la musculatura abdominal y la relajación de la musculatura pélvica para expulsar el bolo al canal anal y producir la defecación. Si no se produce toda esta secuencia de manera adecuada se instaura el estreñimiento.

La frecuencia normal de defecación varía según la edad, desde 4 deposiciones al día en la primera semana de vida disminuyendo progresivamente hasta 1,2 deposiciones al día a los 4 años ( tabla III).

**Tabla III. Frecuencia normal de deposiciones en los niños <sup>(9)</sup>**

Edad	Deposiciones por semana*	Deposiciones por día**
0-3 meses		
Lactancia materna	5-40	2,9
Lactancia artificial	5-28	2
6-12 meses	5-28	1,8
1-3 años	4-21	1,4
Más de 3 años	3-14	1

(\*)= Aproximadamente media ± 2 DS

(\*\*)= Media

Existen 3 periodos en los que el niño es más susceptible a la aparición del EF: en los lactantes en la fase de destete, en los preescolares cuando se retira el pañal y en los escolares cuando inician el colegio. El desencadenante más común es la defecación dolorosa. Cualquier circunstancia que provoca una deposición dura emitida con dolor desencadena la retención fecal por el miedo que suscita. Las heces retenidas son duras, anchas y de difícil eliminación estableciéndose un círculo vicioso que cronifica la situación. La impactación fecal y la distensión del recto secundaria provocan la pérdida de las funciones motora y sensorial. El resultado es la dificultad motora para eliminar las heces y todo ello se agrava porque el paciente ha perdido la capacidad de percepción (no percibe la sensación de tener el recto lleno) y no siente la necesidad de evacuarlo. Cuando la situación se prolonga el riesgo de incontinencia es elevado.

## Clínica y diagnóstico del estreñimiento crónico

El estreñimiento se caracteriza por la dificultad para la defecación, con frecuencia dolorosa, de heces duras y grandes emitidas a intervalos prolongados de tiempo. Es un síntoma que puede ocurrir en un grupo heterogéneo de entidades clínicas. La mayoría de las veces no se identifica una causa orgánica y es el EF ó idiomático el más frecuente. El estreñimiento orgánico ocurre en menor frecuencia pero las enfermedades que lo asocian deben tenerse en cuenta a la hora de valorar al niño con dificultades para la defecación (tabla IV).

**Tabla IV.- Causas de estreñimiento crónico en niños**

NO ORGÁNICO	ORGÁNICO
<p><b>Alteración del desarrollo:</b> Déficit cognitivo, déficit de atención</p> <p><b>Stress emocional:</b> Fobia al baño, rechazo de los cuartos de baño escolares, abuso sexual, aprendizaje forzado del control de esfínteres.</p> <p><b>Depresión</b></p> <p><b>Constitucional:</b> Inercia cólica, predisposición genética</p> <p><b>Reducción del volumen y sequedad de las heces:</b> bajo contenido de fibra en la dieta, deshidratación, escasa ingesta o malnutrición</p>	<p><b>Alteraciones anatómicas:</b> ano imperforado, estenosis anal, ano anterior</p> <p><b>Metabólicas:</b> hipotiroidismo, hipercalcemia, hipokaliemia, Diabetes mellitus</p> <p><b>Gastrointestinal:</b>  <i>Malabsorción:</i> E. celíaca, Fibrosis quística, alergia a proteínas vacunas  <i>Alteraciones musculares o neurológicas intestinales:</i> E. de Hirschsprung, displasia neuronal, miopatías viscerales, neuropatías viscerales  <i>Enfermedades neurológicas:</i> alteraciones medulares, trauma medular, neurofibromatosis  <i>Disinergia del suelo pélvico</i>  <i>Enfermedades del tejido conectivo:</i> esclerodermia, lupus sistémico, S. de Ehlers Danlos  <i>Fármacos:</i> opiáceos, fenobarbital, sucralfato, antiácidos, antihipertensivos, anticolinérgicos, antidepressivos y simpaticomiméticos  <i>Otros:</i> ingesta de plomo, intoxicación por vitamina D, botulismo</p>

Los síntomas y signos que pueden aparecer en el estreñimiento crónico incluyen dolor abdominal, anorexia o hiporexia, vómitos, distensión abdominal, meteorismo y sangre en las heces. En los más pequeños, lactantes y preescolares puede aparecer irritabilidad e hiporexia en los periodos sin deposición y con frecuencia evitan la defecación (conducta de retención). En los niños mayores, con estreñimientos prolongados la incontinencia puede ser el motivo de alarma de los padres que, a veces, es interpretada como diarrea o como un rechazo al uso del inodoro. La enuresis y las infecciones urinarias de repetición son más frecuentes en los incontinentes, especialmente en las niñas.

En la mayoría de los casos la información obtenida en la historia clínica y la exploración permiten hacer el diagnóstico de EF sin necesidad de utilizar pruebas complementarias. Aunque no se han realizado estudios que determinen que aspectos de la anamnesis y del examen físico son más rentables para llegar al diagnóstico, hay datos fundamentales que deben recogerse en la historia clínica: la eliminación del meconio, la duración del estreñimiento y las circunstancias en las que este se desarrolló: periodo neonatal, coincidiendo con el destete, en la retirada del pañal, inicio de la escolaridad, tras un episodio de gastroenteritis, inicio de una medicación, acontecimientos familiares (nacimiento de un hermano,

desgracias familiares, etc.). Las características de las heces en cuanto a tamaño, consistencia, defecación dolorosa y presencia de sangre (en la deposición o en el papel al limpiarse) son datos importantes para establecer el diagnóstico y el tratamiento. Asimismo es necesario obtener información sobre los hábitos alimenticios del niño con especial referencia a la ingesta de vegetales y de agua. La aparición de otros síntomas como distensión abdominal, alteración en el desarrollo ponderoestatural, anorexia, vómitos pueden sugerir la presencia de una enfermedad orgánica.

El examen físico completo del paciente debe realizarse con especial atención al área perianal y perineal. El tacto rectal permite valorar el tono rectal y la presencia de distensión rectal ó impactación. No existe un acuerdo general sobre la conveniencia de hacer siempre un tacto rectal en los niños con estreñimiento y algunos profesionales aconsejan su realización solo en determinadas circunstancias. Hay niños a los que esta exploración les resulta desagradable y cuando se hace en la primera visita puede ser motivo de rechazo del médico, en cualquier caso antes de hacerlo conviene establecer una buena relación con el niño y los padres.

En la exploración física pueden objetivarse algunas alteraciones que ayudan a identificar un origen orgánico<sup>9</sup> (tabla V). Solamente en aquellos pacientes en los que con los datos obtenidos se sospeche una enfermedad orgánica será necesario realizar las pruebas complementarias oportunas para su diagnóstico.

**Tabla V. Alteraciones en la exploración física que sugieren estreñimiento orgánico**

- Alteración en el desarrollo pondero-estatural
- Bradicardia
- Fosa sacra cubierta de pelo
- Agenesia sacra
- Ano anterior
- Ano abierto
- Masa fecal abdominal con ausencia de heces en el tacto rectal
- Salida a borbotones de heces líquidas o aire al retirar el dedo
- Ausencia de reflejo cremastérico
- Pérdida de fuerza en extremidades inferiores

## Tratamiento del estreñimiento funcional

El estreñimiento crónico con frecuencia es un problema prolongado en el tiempo y el tratamiento requiere meses y a veces años. Una revisión sistemática sobre el pronóstico y los factores predictivos del estreñimiento infantil ha revelado que solo el 61% de los pacientes resolvieron el estreñimiento entre los 6 y 12 meses de tratamiento<sup>10</sup>. Conviene explicar estos hechos a los padres y el niño para que no se creen falsas expectativas y comprendan que el tratamiento será prolongado. Una sencilla explicación sobre la fisiopatología del EF

ayudará a comprender algunos de los síntomas del niño, especialmente la incontinencia, y las medidas terapéuticas. Con frecuencia el niño incontinente es un niño humillado y es necesario explicarle que su problema puede resolverse con un tratamiento adecuado en el que su participación es muy importante.

El tratamiento puede dividirse en 3 fases: 1ª, desimpactación del colon y, cuando existe, tratamiento de la fisura anal. 2º, conseguir un hábito defecatorio regular (tratamiento de mantenimiento) y 3º, retirada del tratamiento médico.

### Fase 1: Desimpactación y tratamiento de la fisura anal

- **Desimpactación fecal:** El tratamiento puede hacerse con enemas, supositorios rectales y agentes orales<sup>11</sup>. Actualmente se tiende a utilizar la vía oral más que la rectal. La lactulosa y los sennósidos siguen utilizándose a pesar de que no existen evidencias científicas que avalen su uso. Una revisión sistemática<sup>12</sup> del uso de polietilenglicol (PEG) en el tratamiento del EF ha concluido que los resultados obtenidos hasta ahora son tan buenos o mejores como los conseguidos con lactulosa o leche de magnesia y tiene la ventaja de ser un agente desimpactante efectivo<sup>13</sup>. Los medicamentos utilizados con este fin se recogen en la Tabla VI.

**Tabla VI. Fármacos utilizados en la desimpactación del niño con estreñimiento funcional<sup>(9,11)</sup>**

MEDICACION	DOSIS y comentarios
<b>Lactantes (&lt; de 1 año)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supositorios de glicerina</li> <li>• Enema (suero salino)</li> </ul>	6 ml/Kg /max.:135 ml)
<b>Niños (&gt; 1 año)</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enemas:</li> </ul>	6 ml/kg (max.: 135 ml) cada 12-24 horas (1-3 veces)
- Aceite mineral	Si impactación importante administrar enema salino o de fosfato hipertónico 1-3 horas tras el enema de aceite
- Suero salino	
- Fosfato hipertónico	No en menores de 6 años. Riesgo de hipokaliemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia, especialmente en insuficiencia renal o E. de Hirschsprung
• PEG + electrolitos	Movicol®*: 5-11 años: ciclo de 7 días <ul style="list-style-type: none"> <li>• Día 1º: 4 sobres; día 2º: 6 sobres; día 3º: 8 sobres; día 4º: 10 sobres; día 5º: 12 sobres; día 6º: 12 sobres; día 7º: 12 sobres</li> </ul>
• Aceite mineral (V. Oral)	15-30 ml/año de edad/día (max.: 240 ml)
• Sena	26,5 g/12 horas, 3 dosis

\* instrucciones del fabricante

- **Fisura anal:** Esta complicación aparece en un gran número de pacientes con estreñimiento y es causa de sangrado e intenso dolor en la emisión de las heces. Convencer al niño de que la defecación no es dolorosa es un objetivo y el tratamiento más eficaz es conseguir una deposición de consistencia y diámetro normal que evite el dolor y la perpetuación de la fisura. La higiene exquisita de la zona y la aplicación de una pomada cicatrizante ayudan a conseguirlo.

## Fase 2: Tratamiento de mantenimiento

Una vez conseguido el vaciamiento de las heces acumuladas el objetivo es crear un hábito defecatorio regular y evitar las recaídas. La eliminación diaria de 1-2 deposiciones de consistencia normal o blanda es la mejor manera de conseguirlo. Para ello es necesario actuar a 3 niveles:

- 2.a) Alimentación adecuada
- 2.b) Modificación de hábitos
- 2.c) Medicación

**2.a) Alimentación adecuada:** en el estudio realizado por Martínez Costa et al<sup>(14)</sup> encontraron que en el 60% de los niños investigados el aporte de fibra dietética era deficiente. Si la alimentación no proporciona material suficiente para crear un bolo fecal adecuado el tratamiento fracasará como han demostrado recientes investigaciones<sup>(15)</sup>. La ingesta de fibra dietética se ha asociado con mejoría del estreñimiento en niños de 3-7 años ( $P=0.02$ ) y de 8-14 años ( $P<0.01$ ) y el punto de corte del nivel de fibra aportada para conseguir este resultado fue de 10 g en el grupo más joven y de 14,5 en el de los mayores<sup>(16)</sup> que no es muy diferente de los aportes de fibra mínimos recomendados para los niños (edad + 5 g/ día)<sup>(17)</sup>

Una alimentación adecuada con frutas, verduras, legumbres y cereales forma parte del tratamiento de primera línea del estreñimiento. La introducción de una dieta de estas características en un niño que no la recibía habitualmente requiere, a veces, utilizar suplementos de fibra hasta conseguir que acepte los alimentos mencionados, evitando siempre la imposición de los mismos. En algunos pacientes con estreñimiento de corta duración y malos hábitos alimenticios la administración de una dieta adecuada será suficiente para corregirlo. En las tablas VII y VIII se describe el contenido en fibra de algunos alimentos habituales<sup>(18)</sup> y preparados comerciales.

**TABLA VII. Contenido en fibra en algunos alimentos<sup>18</sup>**

Alimentos	Gramos de fibra /100 g de alimento
<b>Cereales</b>	
- Cereales desayuno	1,4
- Cereales integrales	28
- Copos de maíz	5,7
- Muesli	9,7
- Pan blanco	1,1
- Pan integral	1,6
<b>Frutas</b>	
- Cerezas	1,7
- Ciruela	0,8
- Fresas	2
- Kiwi	1,8
- Naranja	2
- Manzana con piel	2,5
- Melocotón	1,7
- Melón	0,6
- Pera con piel	2,8
- Plátano	2,1
<b>Verduras</b>	
- Coliflor	1,7
- Espinacas crudas	4
- Judías verdes	2,6
- Puerros	3
- Patata	1
- Tomate	1,5
- Zanahoria	3
<b>Legumbres</b>	
- Garbanzos	4,5
- Guisantes congelados	6
- Judías blancas	7
- Lentejas	3,7
<b>Zumos</b>	
- Zumo de naranja	0,4
- Zumo de manzana	0,3
- Zumo de papaya	0,5
- Zumo de pomelo	0,4
- Zumo de uva	0,5
<b>Frutos secos</b>	
- Almendras	7,2
- Cacahuets	8,1
- Cacao en polvo	12,1
- Nueces	2,4

Cifras de fibra expresadas como NSP (polisacáridos no almidón)+ lignina

**Tabla VIII. Preparados comerciales de fibra**

NOMBRE COMERCIAL	POSOLOGÍA (*)
Plantaben® (3,5 g/sobre)	Mayores de 12 años: 1 sobre 2-3 veces/día 6-12 años: 1 sobre 1-2 veces al día
Cenat® Plantago ovata -cutículas de semilla 110mg/ 5 g -semilla polvo 3,25g/ 5g	Mayores 12 años: 2 cucharas. (= 10g) después de cenar Niños de 2-12 años: 1 cuchta.
Plantago ovata Cinfa® (polvo para suspensión oral 3,5 g)	Mayores de 12 años: 3,5-11 gr/ día. 6-12 años: 3-8 gramos /día
Pruina®	Mayores de 5 años: ¼ cucharada de café después de la cena
Casenfibra junior® (2,5 g/ sobre) Casenfibra® (5 g/sobre)	3-4 años: 1 sobre diario. 4-6 años:1-2 sobres diarios;7-11 años:1-3 sobres diarios Mayores de 11 años:1-3 sobres diarios

(\*)Recomendaciones del fabricante

**2.b) Modificación de los hábitos:** Dado que el niño estreñido ha perdido la sensibilidad del recto y no siente deseos de eliminar las heces es necesario establecer una rutina de acudir al baño tras las comidas (30 minutos) e intentar la defecación. Los horarios más aconsejables son aquellos en los que el niño tiene fácil acceso al cuarto de baño y dispone de tiempo y tranquilidad. Debe evitarse que permanezca sentado en el inodoro más de 7-10 minutos. Cada vez que consigue una deposición conviene hacer un refuerzo positivo que le estimule a persistir en el tratamiento. El registro diario de las heces y sus características ayuda a valorar los resultados del tratamiento y es un incentivo para el niño y la familia. Es aconsejable que los padres transmitan al colegio este tratamiento y se permita al paciente acudir al baño cuando lo necesite.

**2.c) Medicación:** el comité de estreñimiento de la sociedad norteamericana de gastroenterología pediátrica<sup>(9)</sup> considera que el uso de medicación y modificación de los hábitos puede acortar el tiempo de tratamiento del EF en los niños. Los lubricantes (aceite mineral) y los laxantes osmóticos son seguros y eficaces y los estimulantes pueden ser efectivos en el tratamiento a largo plazo del estreñimiento de difícil manejo. (tabla IX). La dosis debería ser ajustada para conseguir la eliminación diaria, sin dificultad, de 1 ó 2 deposiciones. La duración de este tratamiento es la necesaria para alcanzar un hábito defecatorio regular que permita recuperar la funcionalidad rectal.

En 2001, una revisión de Cochrane<sup>(19)</sup> concluyó que no había suficiente evidencia sobre la eficacia de los laxantes estimulantes. Una reciente revisión sistemática<sup>(20)</sup> ha

concluido que debido a la falta de estudios controlados con placebo no hay evidencia suficiente que apoye que el tratamiento con laxantes sea mejor que el placebo en estos pacientes. Comparado con el resto de los laxantes, el polietilenglicol (PEG) consiguió los mayores éxitos pero los resultados sobre la frecuencia de la defecación fueron conflictivos. Los autores determinan que los datos obtenidos no permiten establecer recomendaciones sobre el tratamiento con laxantes o medidas dietéticas en el estreñimiento infantil. Los resultados de estos estudios demuestran que las recomendaciones emitidas por las guías clínicas disponibles están basadas en la experiencia personal y en consensos más que en la evidencia científica.

### Fase 3: Retirada de la medicación

Una vez establecido un hábito defecatorio regular, se inicia el descenso lento de los laxantes, hasta suprimirlos. Hay que insistir en mantener una dieta adecuada y los hábitos higiénicos recomendados. Las recaídas son frecuentes y conviene advertir a los padres sobre ello. En un estudio sobre la evolución a largo plazo de niños con estreñimiento crónico se observó que en la pubertad y en edades posteriores, el 30% continuaron requiriendo tratamiento para mantener la eliminación regular de heces<sup>(21)</sup>.

## Otros tratamientos

### Dieta sin proteínas vacunas

Se ha sugerido una relación entre el estreñimiento crónico y la alergia a la leche<sup>(22)</sup>. Sin embargo, no se dispone de estudios suficientes que permitan obtener evidencia firme del papel de la alergia en el estreñimiento crónico y de los mecanismos patogénicos implicados<sup>(23,24)</sup>. Hasta disponer de datos concluyentes y teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en algunos pacientes<sup>(25)</sup> parece razonable, en niños con estreñimiento crónico que no responde al tratamiento habitual, intentar la retirada de la leche durante un corto periodo de tiempo y valorar la respuesta.

### Probióticos

En los últimos años se han utilizado probióticos en el tratamiento del EF. Un reciente metanálisis ha concluido que con los datos disponibles el uso de los mismos sólo está justificado con fines de investigación<sup>(26)</sup>.

### Biofeedback

El Biofeedback es una técnica con la que la información de un proceso fisiológico (por ejemplo, la contracción y relajación de un músculo) se convierte en una señal auditiva o visual que permite aprender a controlar una función alterada. En sujetos con estreñimiento y/o incontinencia a través de un registro manométrico ó electromiográfico

**Tabla IX. Fármacos utilizados en el tratamiento de mantenimiento del estreñimiento funcional del niño mayor de 1 año<sup>(9,11)</sup>**

MEDICACION	DOSIS	EFFECTOS SECUNDARIOS Y COMENTARIOS
<b>• VIA ORAL</b>		
<b>Lubricantes</b>		
<u>Aceite mineral (parafina líquida)</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Emuliquen Simple® Emulsión, (2,39 g/5 ml)</li> <li>Hodernal® solución (4g /5 ml)</li> </ul>	1-3 ml/kg/día <i>No recomendado en &lt; 1 año</i>	Si aspiración, neumonía lipoidea. Reacción de cuerpo extraño en la mucosa intestinal. ¿Interfiere con la absorción de sustancias lipo-solubles?
<b>Laxantes osmóticos</b>		
<u>Lactulosa</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Duphalac® solución (3,33 g/5 ml)</li> <li>Lactulosa Level® solución (3,33 g/5 ml)</li> <li>Belmalax® solución (3,33 g/5 ml)</li> </ul>	1-3 ml/kg/día	
<u>Hidróxido de Magnesio</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Magnesia Cinfa® susp (1 g/5 ml)</li> </ul>	0,4-1,2 ml/Kg/día	Los lactantes son susceptibles a la intoxicación por magnesio (hipermagnesemia, hipofosfatemia e hipocalcemia secundaria)
PEG 3350 No disponible	1g/kg/día	
<u>PEG +electrolitos</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Movicol pediátrico®</li> </ul>	2-6 años: 1 sobre/día 7-11 años: 2 sobres /día. Máx.:4 sobres /día.(*)	Dolor abdominal, borborigmos, diarrea o heces sueltas. Náuseas, vómitos leves, distensión abdominal, flatulencia, y dolor perianal.
<b>Laxantes estimulantes</b>		
<u>Sena</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>X Prep® sol. oral (10 mg/5ml)</li> <li>Puntualax® gotas (150mg/5ml)</li> <li>Puntual® gotas (30 mg/ml)</li> <li>Justelax® sol.oral (10 mg/5ml)</li> </ul>	2-6 años: 4,5-13 mg/día 6-12 años: 8,8-26,5 mg/día	Hepatitis, melanosis coli (mejoras tras 4-12 meses sin medicación), osteoartropatía hipertrófica, dolor abdominal, nefropatía.
<u>Bisacodil</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dulco-laxo®, comprimidos (5mg)</li> </ul>	>2 años: 1-3 comp. /día	Dolor abdominal, diarrea e hipokaliemia, alteraciones en la mucosa rectal y raramente proctitis. Se han descrito urolitiasis.
<b>• VIA RECTAL</b>		
Supositorios de glicerina		No
<u>Enemas de glicerina</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Paidolax® (4 ml)</li> <li>Verolax® infantil (2,5 ml)</li> <li>Comosup®infantil (1,8 ml)</li> </ul>		No
<u>Bisacodil</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dulco-laxo® supositorios (10 mg)</li> </ul>	> 2 años: 0.5-1 ( 1-2 veces al día)	Dolor abdominal, diarrea e hipokaliemia, alteraciones en la mucosa rectal y raramente proctitis. Se han descrito urolitiasis.

\*: instrucciones del fabricante

se genera una demostración visual o auditiva del esfuerzo de contracción o relajación de los músculos perianales. El paciente compara sus resultados con el patrón de un sujeto normal y practica hasta que reproduce este patrón. Este tratamiento ha sido empleado en el estreñimiento del adulto pero los datos en niños son inconsistentes y no se pueden emitir recomendaciones<sup>(27)</sup>.

## ¿Cuándo enviar al niño con estreñimiento crónico al especialista?

Todos los niños con estreñimiento severo y aquellos con sospecha de enfermedad orgánica gastrointestinal deben ser valorados por un especialista en gastroenterología pediátrica. Asimismo los pacientes que no mejoran en 6 meses, a pesar de haber hecho correctamente el tratamiento, también deben ser referidos.

## Bibliografía

1. Van den Berg MM, Benninga MA, Di Lorenzo C. Epidemiology of childhood constipation: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2401- 2409.
2. Bishop PR, Nowicki MJ. Defecation Disorders in the neurologically impaired child. *Pediatric Annals* 1999; 28: 322-329.
3. Elawad MA, Sullivan PB. Management of constipation in children with disabilities. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43: 829-832.
4. Abrahamian FP, Lloyd- Still JD. Chronic constipation in childhood: a longitudinal study of 186 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 460-467.
5. Rasquin-Weber PE, Hyman S, Cucchiara DR, Fleisher, JS et al. Childhood functional gastrointestinal disorders. *Gut* 1999 45, (Suppl 2): II60-II65.
6. Hyman PE, Milla PJ, Benninga MA, Davidson GP et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: neonate/toddler. *Gastroenterol* 2006;130:1519-26.
7. Rasquin A, Di Lorenzo C, Forbes D et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterol* 2006;130:1527-1537.
8. Benninga M, Candy DC, Catto-Smith AG, Clayden G, Loening-Baucke V, Lorenzo CD, et al. The Paris consensus on childhood constipation terminology (PACCT) Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 273-275.
9. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:405-407.
10. Pijpers MA, Bongers ME, Benninga MA, Berger MY. Functional constipation in children: a systematic review on prognosis and predictive factors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50 :256-268.
11. Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician* 2006; 73: 469-477.
12. Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. *Arch Dis Child* 2009; 94:156-160.
13. Bekkali NL, van den Berg MM, Dijkgraaf MG et al. Rectal fecal impaction treatment in childhood constipation: enemas versus high doses oral PEG. *Pediatrics* 2009 ;124:1108-1115.

14. Martínez-Costa C, Palao Ortuño MJ, Alfaro Ponce B et al. Functional constipation: prospective study and treatment response. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 418-425.
15. Loening-Baucke V, Miele E, Staiano A. Fiber (glucomannan) is beneficial in the treatment of childhood constipation. *Pediatrics* 2004;113:259-264.
16. Chao HC, Lai MW, Kong MS, et al. Cutoff volume of dietary fiber to ameliorate constipation in children. *J Pediatr* 2008;153: 45-49.
17. Dwyer JT. Dietary fiber for children: how much?. *Pediatrics* 1995;96:1019-1022.
18. Ballabriga A, Carrascosa A. La fibra en la nutrición de la infancia. En: Ballabriga A, Carrascosa A ed. *Nutrición en la Infancia y adolescencia*. 3ª ed. Madrid: Ergon, 2006; 743-763.
19. Price KJ, Elliott TM. What is the role of stimulant laxatives in the management of childhood constipation and soiling?. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;3:CD002040.
20. Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009 ; 94:117-131.
21. Van Ginkel R, Reitsma JB, Buller HA, et al. Childhood constipation: longitudinal follow up beyond puberty. *Gastroenterol* 2003;125: 357-363.
22. Turunen S, Karttunen TJ, Kokkonen J. Lymphoid nodular hyperplasia and cow's milk hypersensitivity in children with chronic constipation. *J Pediatr* 2004 ;145: 606-611.
23. Simeone D, Miele E, Boccia G, et al. Prevalence of atopy in children with chronic constipation. *Arch Dis Child* 2008 ; 93 :1044-1047.
24. Carroccio A, Iacono G. Review article: Chronic constipation and food hypersensitivity — an intriguing relationship. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24: 1295-1304.
25. Lucarelli S, Di Nardo G, Frediani S, et al. Rectal prolapse in a child with cow's milk allergy. *Int J Colorectal Dis* 2009 ; 24:1239.
26. Chmielewska A, Szajewska H. Systematic review of randomised controlled trials: Probiotics for functional constipation. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 69-75.
27. Walia R, Mahajan L, Steffen R. Recent advances in chronic constipation. *Curr Opin Pediatr* 2009 ; 21:661-666.

## Lecturas recomendadas

- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Evaluation and treatment of constipation in children: summary of updated recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:405-407.
- Biggs WS, Dery WH. Evaluation and treatment of constipation in infants and children. *Am Fam Physician* 2006; 73: 469-477.
- Walia R, Mahajan L, Steffen R. Recent advances in chronic constipation. *Curr Opin Pediatr* 2009 ;21: 661-666.
- Pijpers MA, Tabbers MM, Benninga MA, Berger MY. Currently recommended treatments of childhood constipation are not evidence based: a systematic literature review on the effect of laxative treatment and dietary measures. *Arch Dis Child* 2009 ; 94:117-131.

# Nuevos principios activos: revisión 2010

Hace ya 20 años que publicamos la recopilación anual de los nuevos medicamentos autorizados en España. En el presente número se informan el resto de principios activos autorizados durante 2010, completando las informaciones individuales que no se publicaron en el volumen anterior.

Todos ellos se encuentran en los medicamentos con autorización de comercialización otorgada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en 2010 y están financiados con cargo al SNS con autorización de precio por parte de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) en 2010.

En 2010 se han autorizado y financiado **1.327 medicamentos** (que corresponden a **1.783** formatos/presentaciones) y de los cuales hay:

- Uso Hospitalario 149 (209 formatos)
- Diagnóstico Hospitalario 80 (101 formatos)
- EFG (Mtos. genéricos) 968 (1.342 formatos)

Este último año se han registrado **19** nuevos principios activos contenidos en **19** medicamentos que incluyen **24** formatos.

Si se analizan las novedades por grupos terapéuticos ATC (Tabla I) los más numerosos han sido los grupos terapéuticos: **L** (Antineoplásicos) con 8, **G** (Genitourinario) con 3, **A** (Tracto alimentario y metabolismo), **C** (Sistema cardiovascular) con 2 principios activos nuevos cada uno.

**Tabla I. Grupo y actividad de los "Nuevos Principios activos autorizados en 2010"**

GRUPO A.T.C.	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	ACTIVIDAD/EFEECTO
* A (Tracto Alimentario y Metabolismo)	LIRAGLUTIDA	6 mg plumas	Hipoglucemiante
	SAXAGLIPTINA	5 mg comp	Hipoglucemiante
* B (Sangre y Órganos hematopoyéticos)	ELTROMBOPAG (2,3)	25 y 50 mg comp	Hemostático
* C (Sistema Cardiovascular)	DRONEDARONA	400mg comp	Antiarrítmico
	TOLVAPTAN	15 y 30 mg comp	Diurético
* G (Sistema Genitourinario y Hormonas sexuales)	CORIFOLITROPINA ALFA (1)	100 y 150 mg sol iny	Estimulante ovárico
	SILODOSINA(3)	4 y 8 mg comp	Antagonista dopaminérgico
	TADALAFILO(2)	20 mg comp	Antihipertensivo
* L (Antineoplásicos e Inmunomoduladores)	BENDAMUSTINA (2, 3)	2,5 mg/ml vial	Análogo mostaza nitrogenada
	CANAKINUMAB (2, 3)	150 mg vial	Inhibidor interleucina
	CERTOLIZUMAB PEGOL	200 mg jer	Inhibidor TNF $\alpha$
	GEFITINIB (1)	250 mg comp	Inhibidor proteín-quinasa
	GOLIMUMAB (2)	50 mg pluma	Inhibidor TNF $\alpha$
	MIFAMURTIDA (2,3)	4 mg vial	Inmunoestimulante
	PLERIXAFLOL (2, 3)	20 mg/ml vial	Inmunoestimulante
VINFLUNINA (2)	25 mcg/ml vial	Alcaloide de la vinca	
* N (Sistema Nervioso)	ESTIRIPENTOL (1, 3)	250 mg caps	Antiepiléptico
* R (Sistema respiratorio)	INDACATEROL	150 y 300 mcg cáps	Broncodilatador
	ROFLUMILAST	5.000 mcg comp	Inhibidor de la fosfodiesterasa

(1) = Medicamento de Diagnóstico Hospitalario.

(2) = Medicamento de Uso Hospitalario.

(3) = Medicamento Huérfano.

## INDACATEROL

**ONBREZ BREEZHALER®** 150 mcg 30 cáps PVP: 50,13 €  
 300 mcg 30 cáps PVP: 50,13 €  
 Novartis Fca, S.A.

**OSLIF BREEZHALER®** 150 mcg 30 cáps PVP: 50,13 €  
 300 mcg 30 cáps PVP: 50,13 €  
 Ferrer Internacional, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Código ATC: R034C18.

Es un nuevo beta agonista de larga duración de acción similar a otros beta agonistas ya disponibles (salmeterol, formoterol).

Se encuentra indicado en el tratamiento broncodilatador de mantenimiento de la obstrucción de las vías respiratorias en pacientes adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

La dosis recomendada consiste en la inhalación del contenido de una cápsula de 150 microgramos una vez al día, utilizando el inhalador, siendo la máxima de 300 microgramos una vez al día, utilizada especialmente en pacientes con EPOC grave donde se ha visto que se obtiene un beneficio clínico adicional en lo que respecta a la dificultad de respirar.

El desarrollo clínico incluyó varios ensayos controlados, multicéntricos, doble-ciego, randomizados y controlados con placebo o con comparador, en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC: uno de 12 semanas, dos de seis meses (uno de los cuales con fase de extensión de un año para evaluar la seguridad y tolerabilidad) y otro de un año. Los ensayos incluyeron determinaciones de la función pulmonar y resultados de salud tales como disnea, exacerbaciones y aspectos de calidad de vida relacionados con la salud.

En estos estudios clínicos se demostró su eficacia clínica tanto en mejora de la función pulmonar como en el alivio de los síntomas (disnea, estado general y magnitud de la respuesta) mostrándose superior a placebo, salmeterol y formoterol 2 veces al día o tiotropio 1 vez al día. Además los pacientes tratados necesitaron menos medicación de rescate, se redujeron el número de días que tardaron en necesitar esta medicación de rescate y con mayor porcentaje de días sin síntomas nocturnos.

Su acción es rápida y prolongada ya que su efecto permanece hasta un año de tratamiento.

Su perfil de seguridad, aunque ligeramente superior frente al comparador es similar a las otras alternativas sin presentar problemas a nivel cardiaco. Entre sus reacciones adversas se citan como más frecuentes: infecciones respiratorias de vías altas, tos, hiperglucemia, hipocaliemia, isquemia coronaria y cefalea entre otros.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad no debiéndose utilizar en caso de asma, broncoespasmo paradójico o episodios agudos de broncoespasmo, aconsejándose vigilar la función cardiaca. En embarazo y

lactancia sólo se utilizará si el beneficio justifica el posible riesgo potencial.

En cuanto a las interacciones no debe utilizarse junto con otros agentes simpaticomiméticos (agonistas beta<sub>2</sub>-adrenérgicos de larga duración) ya que se potencian sus RAM ni con bloqueantes beta-adrenérgicos (incluidos colirios). La administración concomitante de tratamiento hipocaliémico (derivados de la metilxantina, corticoides o diuréticos no ahorradores de potasio) se debe utilizar con precaución.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mcg)	Euros
Indacaterol	150	1,67
Formoterol	24	1,07
Salmeterol	100	1,24
Tiotropio	18	1,76

## Conclusiones

Los agonista beta-2 son fármacos de primera elección en el tratamiento de la EPOC, sobre todo por vía inhalatoria.

Este principio activo es un nuevo beta agonista de larga duración de acción, similar a otros beta agonistas ya disponibles (salmeterol, formoterol), pero a los que supera en eficacia y en duración de acción.

Su principal ventaja es que permite una única administración diaria, lo cual mejora el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, tiene un rápido comienzo de acción que se prolonga hasta un año así como reduce la necesidad de medicación de rescate.

## ROFLUMILAST

**DAXAS®** 500 mcg 30 comp recub PVP: 57, 84 €  
 Nycomed Pharma, S.A.

Con receta médica. Aportación reducida.

Código ATC: R03DX07.

Es un nuevo inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 4 (PDE4) potente y selectivo, un agente antiinflamatorio no esteroideo, diseñado para actuar tanto sobre la inflamación sistémica como pulmonar asociadas a la EPOC.

Se encuentra indicado en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave (VEMS post-broncodilatador inferior al 50% del normal) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con un historial de exacerbaciones frecuentes y como terapia adicional a un tratamiento broncodilatador. No está indicado como medicamento de rescate para el alivio de los broncoespasmos agudos.

La dosis recomendada es de un comprimido de 500 microgramos una vez al día, no requiriendo ajuste de dosis.

Actúa por inhibición de la PDE4 que es la principal enzima metabolizante del adenosín monofosfato cíclico (AMPC) que se encuentra en células estructurales e inflamatorias, importantes en la patogénesis de la EPOC.

Su seguridad y eficacia ha sido analizada principalmente en dos ensayos clínicos, multicéntricos, randomizados, doble-ciego y controlados con placebo. Estos estudios incluyeron un total de casi 3.100 pacientes de unos 64 años de media de edad y con EPOC de al menos 1 año tratados durante un año. Las principales variables de eficacia fueron la variación de VEMS<sup>i</sup> y la tasa de exacerbaciones que requirieron administración de corticosteroides (moderada), hospitalización y/o muerte del paciente (muy grave). Los resultados indicaron una eficacia ligeramente superior frente al grupo placebo ya que los pacientes tratados con roflumilast mejoraron de forma significativa la función pulmonar en comparación con el placebo, en un promedio de 48 ml (VEMS pre-broncodilatador) y de 55 ml (VEMS post-broncodilatador). La mejora de la función pulmonar apareció en la primera revisión médica, tras cuatro semanas de tratamiento y se mantuvo durante un año. La tasa (por paciente y año) de exacerbaciones moderadas o de exacerbaciones graves después de un año fue de 1,142 con roflumilast y de 1,374 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo en un 16,9% (95% CI: 8,2% a 24,8%). En el subgrupo de pacientes con historial de exacerbaciones frecuentes (al menos 2 exacerbaciones durante el último año) la tasa de exacerbaciones fue de 1,526 con roflumilast y de 1,941 con placebo, correspondiendo a una reducción del riesgo relativo del 21,3% (95% CI: 7,5% a 33,1%). En pacientes con EPOC moderada, roflumilast no redujo de forma significativa el número de exacerbaciones en comparación con el placebo.

Por el momento no se han realizado estudios comparativos de roflumilast frente a la combinación de agonistas  $\beta$  de larga duración con corticosteroides inhalados o en los que se añada a la combinación de agonistas  $\beta$  de larga duración más corticosteroides inhalados.

Las reacciones adversas descritas fueron transitorias y de carácter leve-moderado, entre ellas se citan como mas frecuentes: pérdida de peso o del apetito, insomnio, cefalea, diarrea, náuseas y dolor abdominal.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad y en insuficiencia hepática moderada-grave, debiendo utilizarse con precaución en caso de insuficiencia hepática leve no recomendándose su uso concomitante con teofilina o potentes inductores del citocromo P450 (p.e. fenobarbital, carbamazepina, fenitoína) en embarazo o lactancia.

Debido a la falta de experiencia, no se deberá iniciar el tratamiento en el caso de pacientes con enfermedades inmunológicas graves, enfermedades infecciosas agudas y graves, pacientes oncológicos o pacientes tratados con

medicamentos. Como no se ha estudiado su uso en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (grados 3 y 4 según la NYHA) y, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en este tipo de pacientes.

Dado que no existen alternativas reales a este principio activo, no se puede establecer un coste económico comparativo.

## Conclusiones

Se trata de un medicamento con un mecanismo de acción novedoso representando una nueva vía farmacológica en el tratamiento del EPOC aunque por el momento sólo es una nueva alternativa que no sustituye a los tratamientos de primera línea que actualmente se vienen utilizando en esta enfermedad asociada a bronquitis crónica. Presenta la ventaja de ser de administración oral (sobre todo en pacientes que no pueden utilizar la vía inhalatoria) y administración única diaria.

Se utiliza combinado con tratamientos estándar de la EPOC (tiotropio o bloqueante- beta adrenérgico) donde ha demostrado reducir las exacerbaciones de la enfermedad.

También ha demostrado mejorar la función pulmonar cuando se utiliza con broncodilatadores de larga acción, a los que supera en eficacia y en duración de acción.

### SAXAGLIPTINA

ONGLYZA® 5 mg 30 comp recub PVP: 55, 95 €

Bristol Myers, S.L.

Con receta médica. Aportación reducida.

Código ATC: A10BH03.

Es un nuevo antidiabético oral y el tercer inhibidor de la dipeptil-peptidasa (DPP-4) autorizado en nuestro país, después de la sitagliptina y vildagliptina.

Se encuentra indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación en pacientes adultos en combinación con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona, cuando éstos fármacos en monoterapia junto con la dieta y el ejercicio no han logrado un control glucémico adecuado.

La inhibición de la DPP-4 produce un aumento en los niveles de incretinas, hormonas que actúan incrementando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón.

La dosis recomendada es de 5 mg, una vez al día como tratamiento adicional en combinación; se recomienda ajustarla en caso de insuficiencia renal moderada-grave.

Su seguridad y eficacia ha sido analizada en 6 ensayos clínicos (2 en monoterapia, 3 en tratamiento combinado y 1 comparativo) de 24 semanas de duración, en fase III, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados

<sup>i</sup> Volumen expiratorio forzado en el primer segundo

con placebo en un total de 4.148 pacientes con mas de 65 años de edad y diabetes tipo 2 (3.021 tratados con saxagliptina):

- El tratamiento con saxagliptina 5 mg una vez al día produjo mejoras clínicamente relevantes y estadísticamente significativas de la hemoglobina A1c (HbA1c), la glucosa plasmática en ayunas (GPA) y la glucosa posprandial (GPP), en comparación con placebo.
- En todos ellos, no hubo ningún cambio aparente en el peso corporal asociado a la saxagliptina, observándose reducciones en la HbA1c en todos los subgrupos: por sexo, edad, raza e índice de masa corporal (IMC) inicial y, la HbA1c inicial mayor, se asoció a un cambio medio ajustado mayor desde los valores iniciales con saxagliptina.
- En el único estudio comparativo de la asociación: metformina (M)+sitagliptina vs. metformina+saxagliptina, se observó una reducción desde la basal hasta la semana 18 en los valores de HbA1c (media de cambio desde el valor basal) de -0,52% para saxagliptina+M frente a un -0,62% para sitagliptina+M. Los datos de este estudio indican la no inferioridad dentro del margen predefinido de no inferioridad del 0,3%. Los resultados finales de los estudios comparativos se evaluarán cuando se remitan los resultados finales como medida de seguimiento.

Entre las reacciones adversas descritas como mas frecuentes fueron: infección vía respiratoria o urinaria, cefaleas, vómitos, sinusitis, gastroenteritis, entre otros.

Se encuentra contraindicado en caso de hipersensibilidad. Se recomienda no utilizar en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética ni en pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) que precisen hemodiálisis o con insuficiencia hepática grave así como en embarazo o lactancia.

Debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada o insuficiencia renal grave recomendándose una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Saxagliptina	5	2,00
Sitagliptina	100	2,00
Vildagliptina	100	2,00

## Conclusiones

Este es tercer inhibidor de la DPP-4 autorizado en nuestro país que no presenta, por el momento, diferencias significativas con los otros dos fármacos de su grupo (sitagliptina y vildagliptina) por lo que representa un fármaco mas en el tratamiento de la diabetes mellitas tipo 2.

## SILODOSINA

<b>SILODYX®</b>	4 mg 30 cáps	PVP: 13,92 €
	8 mg 30 cáps	PVP: 27,85 €

Almirall, S.A.

<b>UROREC®</b>	4 mg 30 cáps	PVP: 13,92 €
	8 mg 30 cáps	PVP: 27,85 €

Recordati España, S.L.

Con receta médica. Aportación reducida.

Código ATC: G04CA04.

Es un nuevo bloqueante alfa adrenérgico muy selectivo indicado en el tratamiento de los signos y síntomas de la hiperplasia benigna de próstata (HBP). Esta química y farmacológicamente relacionada con los fármacos de su grupo, especialmente con la tamsulosina.

La dosis recomendada es de 8 mg al día, iniciándose con 4mg/día en pacientes con insuficiencia renal moderada.

Actúa de forma mas selectiva sobre los receptores alfa-1A en relación a los receptores 1B, por lo que actúa sobre todo a nivel de las vías urinarias inferiores y no cardiaco (como ocurre con otros fármacos del grupo).

El dossier de registro incluye 3 ensayos principales en fase III, doble-ciego (2 controlados con placebo y uno comparativo con tamsulosina) de 12 semanas de duración en varones de 65 años como edad media. La variable principal de eficacia fue la mejoría de los síntomas según la escala IPSS (Índice Internacional de Síntomas Prostáticos, con valor basal  $\geq 13$ ) y como variables secundarias: los cambios en el flujo urinario máximo y la mejoría de los síntomas irritativos y obstructivos:

- En los ensayos frente a placebo (923 pacientes) la silodosina mostró una eficacia superior frente a placebo y los efectos del tratamiento aparecieron poco después del inicio manteniéndose en las extensiones abiertas de los ensayos que duraron hasta 6 meses.
- En cuanto al ensayo clínico comparativo (932 pacientes) la tasa de pacientes con respuesta (es decir, con una mejoría en la puntuación total del IPSS de al menos un 25%) fue significativamente más alta en los grupos tratados con silodosina (68%) y tamsulosina (65%) frente al tratado con placebo (53%).

En la fase de extensión a largo plazo en régimen abierto de estos ensayos controlados, en la que los pacientes recibieron silodosina durante un máximo de 1 año, la mejoría de los síntomas inducida por la silodosina en la semana 12 de tratamiento se mantuvo a lo largo de 1 año.

En cuanto a su perfil de seguridad, el efecto mas frecuentemente observado fueron las alteraciones en la eyaculación tales como eyaculación retrógrada y aneyaculación (volumen de eyaculación reducido o ausente), de carácter reversible al interrumpir el tratamiento, con una frecuencia del 23%. Otros efectos fueron: mareos, congestión nasal y diarrea.

Debido a su baja cardioselectividad la incidencia de efectos adversos cardiovasculares (hipotensión ortostática) es muy baja, aunque hay que tener en cuenta que puede producirse una disminución de la presión arterial en algunos pacientes.

Esta contraindicada en caso de hipersensibilidad no recomendándose su uso en insuficiencia renal o hepática grave.

Debido a su metabolismo por la isoenzima CYP3A4 puede interactuar con fármacos inductores o inhibidores del mismo (p.e. ketoconazol, ritonavir, diltiazem, etc.).

COSTE TRATAMIENTO/DÍA	Dosis (mg)	Euros
Silodosina	8	0,93
Tamsulosina	0,4	0,41 – 0,93*
Terazosina	5	0,27

(\*)= variabilidad de precio por existir EFG.

## Conclusiones

El tratamiento de la HPB es fundamentalmente quirúrgico y el farmacológico es paliativo e indicado sólo cuando las manifestaciones son leves o donde la cirugía no está indicada. Como tratamiento farmacológico existen distintos fármacos siendo los alfa-bloqueantes los más utilizados ya que presentan mayor eficacia a corto plazo (efecto a las 2-3 semanas de tratamiento) y, en particular, la terazosina y la tamsulosina que no precisan ajustes de dosis al inicio.

La silodosina es nuevo alfa-bloqueante que ha demostrado una eficacia similar a la tamsulosina, con la ventaja de no estar contraindicada en caso de hipotensión ortostática (contraindicación común con otros alfa-bloqueantes) ya que es un alfa-bloqueante menos cardioselectivo.

## OTROS PRINCIPIOS ACTIVOS 2010

En este apartado se informa brevemente de otros nuevos principios activos autorizados durante 2010 que están fuera del ámbito de prescripción en atención primaria, como son los medicamentos de uso hospitalario.

### BENDAMUSTINA

LEVACT® 2,5mg/ml 5 viales PVL: 1.369,07 €  
 2,5mg/ml 20 viales PVL: 1.369,07 €  
 Mundifarma Ph, S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario. Medicamento huérfano.  
 Código ATC: L01AA09.

Bendamustina es un nuevo principio activo antineoplásico (agente antitumoral alquilante) que ha sido autorizado en el en tratamiento de primera línea en:

- leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

Así como en el tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab.

La posología recomendada es de 100-150 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días 1 y 2, cada 3-4 semanas, según la indicación.

En cuanto a su eficacia clínica y dependiendo de la indicación:

- *Leucemia linfocítica crónica*: se ha realizado un estudio abierto, prospectivo, multicéntrico y aleatorizado en 319 pacientes con leucemia linfocítica crónica en estadio B o C de Bidet, no tratados previamente. En él se comparó bendamustina clorhidrato 100 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días 1 y 2 (BEN) con el tratamiento con clorambucilo 0,8 mg/kg los días 1 y 15 (CLB) durante 6 ciclos en ambos brazos. En cuanto a los resultados:
  - la mediana de la supervivencia libre progresión de los pacientes tratados con BEN fue significativamente más prolongada que la de los tratados con CLB (21,5 frente a 8,3 meses, p < 0,0001 en el ultimo seguimiento).
  - no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (no se alcanzó la mediana).
  - la mediana de la duración de la remisión fue de 19 meses con BEN y de 6 meses con CLB (p < 0,0001).
  - la evaluación de la seguridad no puso de manifiesto efectos adversos inesperados por su naturaleza o su frecuencia, en ninguno de los dos grupos de tratamiento.
- *Linfomas no-Hodgkin indolentes*: hay dos estudios no controlados de fase II, prospectivos, multicéntricos y abiertos:
  - El estudio pivotal se realizó en 100 pacientes que presentaban linfoma no-Hodgkin indolente de linfocitos B, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada que recibieron BEN en monoterapia 120 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días 1 y 2, planificado durante al menos 6 ciclos. En relación a los resultados:
    - la tasa de respuestas globales fue del 75 %, con un 17 % de respuestas completas y un 58 % de respuestas parciales, evaluadas por un comité de revisión independiente.
    - la mediana de la duración de la remisión fue de 40 semanas.
    - por lo general, BEN fue bien tolerado administrado en esta dosis y con esta pauta.

- El otro estudio incluyó 77 pacientes (con linfoma no-Hodgkin de linfocitos B, indolente o transformado, refractario a rituximab en monoterapia o terapia combinada). La tasa de respuestas globales fue del 76 %, con una mediana de duración de la respuesta de 5 meses.

- **Mieloma múltiple:** estudio también prospectivo, multicéntrico, aleatorizado y abierto en el que se incluyeron 131 pacientes con mieloma múltiple avanzado (estadio II con progresión o estadio III de Duire-Salmon), comparándose el tratamiento de primera línea con BEN 150 mg/m<sup>2</sup> i.v. los días 1 y 2 con el tratamiento con melfalán (MF) 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. el día 1, los dos combinados con prednisona. Los resultados mostraron que:

- los pacientes en tratamiento con BEN tuvieron una mediana más larga de supervivencia libre progresión que los pacientes tratados con MF (15 meses, frente a 12 meses).
- la mediana del tiempo hasta el fallo del tratamiento fue de 14 meses con BEN y de 9 meses con melfalán.
- la duración de la remisión fue de 18 meses con BP y de 12 meses con MF.
- la diferencia en la supervivencia global no es significativa (35 meses con BEN y 33 con MF).
- la tolerabilidad de los fármacos de los dos grupos de tratamiento estuvo en línea con sus respectivos perfiles de seguridad, con un número significativamente superior de reducciones de dosis en el brazo de BEN.

Desde el punto de vista terapéutico, la bendamustina supone una nueva aportación en situaciones graves con alternativas terapéuticas limitadas. Ha mostrado eficacia para pacientes con leucemia linfocítica crónica que no pueden recibir tratamiento con fludarabina, en pacientes con linfoma no-Hodgkin en progresión tras recibir rituximab y en pacientes con mieloma múltiple avanzado. Por estos motivos, puede considerarse un medicamento de elevado interés terapéutico, ya que supone una opción terapéutica en pacientes con patologías muy graves.

### CANAKINUMAB

ILARIS® 150mg 1 vial PVL: 11.000 € Novartis Fca, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario. Medicamento huérfano.  
Código ATC: L04AC08.

Canakinumab es un nuevo anticuerpo monoclonal humano de origen recombinante. Ha sido autorizado en el tratamiento de Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos y niños mayores 4 años con un peso corporal superior a 15kg. En estos síndromes se incluyen: síndrome de Muckle-Wells, enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria, síndrome infantil neurológico cutáneo articular crónico y manifestaciones graves del síndrome autoinflamatorio familiar inducido por el frío / urticaria familiar fría que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío.

La dosis recomendada es 150 mg (peso corporal sea superior a 40 kg) y 2 mg/kg (peso corporal entre 15 kg y 40 kg), cada ocho semanas vía subcutánea; si no se consigue una respuesta satisfactoria, puede considerarse una segunda dosis y cuando se consigue una respuesta completa al tratamiento, se debe mantener el régimen con dosis elevadas de 300 mg y 4 mg/kg.

Los CAPS son un grupo de enfermedades autoinflamatorias sistémicas hereditarias que se originan por un defecto en el gen que produce una proteína denominada criopirina; como consecuencia, se caracterizan por procesos inflamatorios agudos (recurrentes o persistentes) causados por un defecto en la regulación de la respuesta inmunitaria. Existe un aumento en los niveles de interleucina 1, que provoca una inflamación en varios órganos, con afectación articular, renal, ocular, auditiva, cardiovascular, neurológica, etc., que se asocian con incapacidad y aumento de la mortalidad.

El canakinumab actúa uniéndose a un antígeno denominado interleucina 1 beta (que se produce en concentraciones elevadas en los pacientes con CAPS, provocando inflamación) bloqueando su actividad, ayudando así a aliviar los síntomas de la enfermedad. Es el primer medicamento autorizado en Europa con este mecanismo de acción.

En un estudio principal realizado en 35 adultos y niños con CAPS, se administró a los pacientes canakinumab o un placebo cada ocho semanas durante 24 semanas. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de pacientes que no tuvo ninguna «exacerbación de la enfermedad» (reaparición de los síntomas) después del período de tratamiento de 24 semanas. Los resultados mostraron mayor eficacia de canakinumab frente al grupo placebo: ninguno de los 15 pacientes que recibieron el medicamento durante el período de tratamiento de 24 semanas tuvo una exacerbación de la enfermedad, en comparación con el 81% de los que recibieron el placebo (13 de 16).

Los efectos secundarios más frecuentes observados, en más de uno de cada diez pacientes, fueron nasofaringitis, vértigo y reacción en el lugar de inyección, aunque no puede descartarse la posible aparición de infecciones graves.

Es un medicamento que representa un gran avance en la terapéutica aportando beneficios en un síndrome discapacitante del que no se disponía hasta la fecha de un tratamiento satisfactorio y, aunque sea sintomático, es el primero existente y con eficacia claramente demostrada en un número significativo de pacientes.

### CORIFOLITROPINA ALFA

ELONVA® 100 mcg sol iny PVL: 530,41 €  
150 mcg sol iny PVL: 530,41 €

Schering Plough, S.A.

Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Dispensación en S<sup>o</sup> Farmacia hospitalario.  
Código ATC: G03GA09.

La corifolitropina alfa es un nuevo principio activo autorizado para la estimulación ovárica controlada en combinación con un antagonista de la GnRH para el desarrollo de folículos múltiples en mujeres que participan en un programa de técnicas de reproducción asistida (TRA).

Se administra el primer día de la estimulación vía subcutánea en dosis de 150 mcg en mujeres de peso superior a 60 kg y de 100 mcg si el peso es inferior a 60kg.

El dossier clínico incluye 2 ensayos clínicos fase III (uno en mujeres de peso superior a 60kg y el otro inferior) en los que se comparó con folitropina beta; en los dos ensayos la media de ovocitos recuperados (variable principal) fue superior en los grupos tratados con corifolitropina respecto a folitropina beta, aunque la diferencia estaba dentro de los márgenes previamente establecidos de equivalencia y la tasa de embarazos en uno de los estudios fue similar en ambos grupos, con un perfil de seguridad similar en ambos grupos excepto una incidencia ligeramente superior de síndrome de hiperestimulación ovárica en los grupos tratados con coriofolitropina.

Por todo ello, se le puede considerar una nueva alternativa en las TRA con la única ventaja de una sola administración frente a las 7 de folitropina en cada ciclo de TRA, siendo más cómodo para la paciente.

### ELTROMBOPAG

<b>REVOLADE®</b>	25 mg 28 comp recub	PVL: 934,43 €
	50 mg 28 comp recub	PVL: 1.876,83 €
GlaxoSmithKline, S.A.		

Con receta médica. Uso hospitalario. Medicamento huérfano.  
Código ATC: B02BX05.

El eltrombopag es un nuevo principio activo hemostático estimulante de la producción de plaquetas que ha sido autorizado en pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica inmune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (p.e. corticosteroides, inmunoglobulinas). También se puede considerar su utilización como de segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada.

Dado que la PTI presenta una incidencia en Europa estimada de un 0,01-0,03 %, la EMA lo ha designado como medicamento huérfano.

La dosis inicial recomendada de eltrombopag es 50 mg una vez al día.

El desarrollo clínico incluyó 5 ensayos clínicos, 3 multicéntricos, aleatorizados, doble-ciego y controlados frente a placebo y 2 abiertos de 24 semanas de duración, en los que se demostró una eficacia muy superior frente a placebo (49-59% eltrombopag vs. 10-16% placebo) en

términos de un aumento en el recuento plaquetario y una disminución de los eventos hemorrágicos, con un perfil de seguridad similar aunque ligeramente inferior en el grupo placebo.

Por el momento no se ha realizado ningún estudio comparativo con el fármaco con el que comparte indicaciones (romiplostin), aunque indirectamente se ha observado:

- su vía de administración oral frente a la subcutánea del romiplostin.
- administración diaria que le confiere mayor flexibilidad para el manejo de dosis, ya que se puede corregir rápidamente cualquier incidencia que conlleve modificación en la misma, a diferencia de productos de administración semanal.
- en términos de eficacia, elevación del recuento plaquetario desde el inicio durante los 6 meses de tratamiento (frente a 6 de las últimas 8 semanas de los 6 meses de tratamiento con romiplostin).
- aunque en pacientes esplenectomizados presentan similar eficacia, en pacientes no esplenectomizados el eltrombopag es más eficaz.
- reducción del sangrado y menos efectos secundarios que romiplostin.
- no signos clínicos de disfunción de médula ósea (con romiplostin, aumento de blastos o progresión citogenética en síndromes mielodisplásicos).

Aunque, al igual que el romiplostin, no cura la enfermedad, ya que ésta es de origen autoinmune, alivia los síntomas y supone una nueva alternativa terapéutica, como tercera línea cuando fracasan las terapias actuales, que son escasas y poco específicas tanto en pacientes esplenectomizados refractarios a terapias de primera línea como en no esplenectomizados en los que la esplenectomía está contraindicada.

### GOLIMUMAB

<b>SIMPONI®</b>	50 mg 1 pluma	PVL: 1.117 €
Schering Plough, S.A.		

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Código ATC: L04AB06.

El golimumab es un nuevo principio activo que tiene actividad inhibidora del factor de necrosis tumoral alfa. Ha sido autorizado en el tratamiento de:

- artritis reumatoide (AR) activa, de moderada a grave, en combinación con metotrexato (MTX), en pacientes adultos cuando la respuesta a los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs), incluido el MTX, ha sido inadecuada.
- artritis psoriásica (APs) activa y progresiva en pacientes adultos, solo o en combinación con MTX, cuando la respuesta al tratamiento previo con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) no ha sido adecuada.

- espondilitis anquilosante activa grave, en pacientes adultos que han respondido de forma inadecuada al tratamiento convencional.

Se administra vía subcutánea en dosis de 50 mg una vez al mes.

Su efecto es la reducción de la actividad inflamatoria, preservando la capacidad funcional del paciente y controlando el daño estructural.

Golimumab ha sido estudiado en un total de cinco estudios en fase III, multicéntricos, aleatorizados, dobleciego y controlados con placebo:

- *Artritis Reumatoide:*

- el primer estudio se determinó la eficacia del golimumab en pacientes ya tratados con MTX y se observó que la adición de golimumab disminuía la actividad de la enfermedad aproximadamente unas dos veces más que placebo. Sin embargo la monoterapia no mostró grandes diferencias.
- el segundo estudio determinó la eficacia del golimumab en pacientes sin tratamiento previo a MTX. Aún así, se estudió la eficacia del tratamiento de combinación metotrexato-golimumab frente a placebo y se observó que era mayor en el grupo de combinación
- el tercer estudio, determinó la eficacia del medicamento en pacientes que habían usado previamente algún otro anti-TNF. Se observó que golimumab en combinación con un FAME mantenía la eficacia, aunque no se especificó si la población incluida en este estudio había fracasado previamente al tratamiento de anti-TNF.

En general se observó una mayor eficacia del fármaco que placebo en la disminución de la actividad y se mostró más eficaz en combinación con MTX que en monoterapia. La duración de los ensayos fue de 24 semanas.

- *Artritis Psoriásica:* golimumab se estudió en un ensayo de fase III en pacientes que habían estado expuestos a uno o más FAME. Se observó que el tratamiento con golimumab era eficaz, pero no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recibieron monoterapia o los que recibieron tratamiento combinado con MTX. Por tanto, en este caso, la monoterapia es una opción de tratamiento.

- *Espndilitis Anquilosante:* la monoterapia con golimumab se mostró eficaz frente a placebo con independencia del tratamiento concomitante de otros FAME.

El efecto secundario más frecuente observado en estos estudios fue, como en el tratamiento con otros anti-TNF, la infección, mas concretamente la sepsis. también se observó que a largo plazo, los pacientes tratados con golimumab tenían un mayor riesgo de malignidad (linfomas, neoplasias,...).

Aunque por el momento no hay estudios comparativos con los fármacos de su grupo (etanercept, adalimumab, infliximab y certolizumab), comparte con ellos el

mecanismo de acción e indicaciones aprobadas. Según los documentos consenso, todos los fármacos comercializados hasta el momento son efectivos, pero no existen datos que avalen la superioridad de un fármaco sobre otro, por lo que la elección dependerá del criterio médico y las circunstancias de cada paciente; además según el último documento de Consenso de la Sociedad Española de Reumatología para Artritis Reumatoide (AR) la combinación del MTX con fármacos Anti-TNF se considera como tratamiento de tercera línea.

Por el momento, sólo se le puede considerar una alternativa más en el tratamiento de estas patologías con la única ventaja con respecto a similares, de la administración subcutánea mensual frente a la semanal o quincenal, lo que podría facilitar el cumplimiento del tratamiento.

**MIFAMURTIDA**

MEPACT® 4 mg polvo 1 vial PVL: 2.708 €  
Takeda Fca España, S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario. Medicamento huérfano.  
Código ATC: L03AX15.

Mifamurtida es un nuevo principio activo antineoplásico con acción inmunomoduladora, que actúa activando los macrófagos y los monocitos, cuyo objetivo es aumentar la eficacia en la prevención de recurrencias del tumor.

Se encuentra autorizado para el tratamiento del osteosarcoma de alto grado reseccable no metastásico después de una resección quirúrgica macroscópicamente completa, en niños, adolescentes y adultos jóvenes. Se utiliza en combinación con quimioterapia postoperatoria combinada.

Se administra como terapia adyuvante después de la cirugía en dosis de 2mg/m<sup>2</sup>, que se administra, con un total de 48 infusiones en 36 semanas.

Su beneficio/riesgo ha sido evaluado en un estudio principal en fase III realizado en 678 pacientes con osteosarcoma de alto grado no metastásico. Después de la extirpación quirúrgica del tumor, todos los pacientes recibieron distintas combinaciones de medicamentos contra el cáncer y a la mitad de ellos también se les administró mifamurtida. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de pacientes que sobrevivió sin que la enfermedad apareciera de nuevo, haciendo un seguimiento de los mismos durante un máximo 10 años. Los resultados mostraron que el 68% de los pacientes tratados con mifamurtida sobrevivió sin que la enfermedad reapareciera, en comparación con el 61% de los pacientes que no recibieron el fármaco.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron: anemia, pérdida del apetito, dolor de cabeza, mareo, taquicardia, hipertensión, hipotensión, disnea, taquipnea, tos, vómitos, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, náuseas, hiperhidrosis, mialgia, artralgia, dolor de espalda,

dolor de las extremidades, fiebre, escalofríos, fatiga, hipotermia, dolor general, malestar general, astenia y dolor torácico.

Dado que en la actualidad no se encuentran autorizados otros medicamentos similares con este mecanismo en España y con la misma indicación, la mifamurtida representa una nueva vía terapéutica en esta enfermedad para lo que existía sólo tratamiento antineoplásico convencional, aumentando la eficacia del mismo y la supervivencia de estos pacientes.

### PLERIXAFLO

MOZOBIL® 20 mg/ml 1 vial PVL: 5.482,31 €  
Genzyme S.L.

Con receta médica. Uso hospitalario. Medicamento huérfano.  
Código ATC: L03AX16.

Plerixaflor es un nuevo principio activo antineoplásico con acción inmunomoduladora, que se encuentra autorizado en combinación con G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos- filgrastim o lenograstim), para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad.

La dosis es de 0,24 mg/kg de peso/día, de 2 a 4 días consecutivos (y hasta 7), mediante inyección subcutánea.

Actúa bloqueando, de forma selectiva y reversible, la actividad de la proteína "receptor de quimiocina CXCR4", que contribuye a mantener las células madre dentro de la médula ósea y como consecuencia se facilita que las células madre se liberen en la sangre para poder recogerlas después.

El desarrollo clínico del fármaco incluye: 2 ensayos clínicos en fase III, multicéntricos, aleatorios, doble-ciego y controlados con placebo en pacientes con linfoma no Hodgkin o mieloma (como tratamiento de 1ª línea) y otros 2 ensayos no controlados en pacientes que no habían movilizado suficientes células hematopoyéticas para el trasplante tras recibir G-CSG (como terapia de rescate ó 2ª línea). La principal variable de eficacia fue: en el primer estudio la proporción de pacientes que conseguían un volumen de células  $\geq 5 \times 10^6$  células / Kg en menos de 4 días de aféresis y en el segundo la obtención del volumen mínimo necesario para el trasplante ( $2 \times 10^6$  células / Kg).

En los cuatro ensayos se obtuvo una eficacia clínicamente relevante:

- En el primer estudio (1ª línea): respondieron el 57,3% de pacientes con linfoma, el 70,3% con mieloma vs. al 18,9% y 34,4 en el grupo placebo, respectivamente.
- En el segundo estudio (2ª línea): respondieron el 55% de pacientes con linfoma, 100% con mieloma.

Su uso no se asoció con riesgos significativos.

Sus efectos secundarios fueron leves tales como: diarrea, náuseas, vértigo, vómitos, entre otros, aunque su perfil de seguridad cardiovascular no está del todo establecido.

Representa una nueva vía farmacológica con un elevado interés terapéutico ya que con su uso se incrementa la eficacia del tratamiento con G-CSF tanto en volumen de células progenitoras recogidas como en el número de aféresis necesarias y en el número de trasplantes exitosos y con una rápida respuesta

La reducción del número de aféresis revierte en una mayor comodidad para los pacientes sometidos a este procedimiento pudiéndose reducir el coste hospitalario y el riesgo de recidiva durante el proceso de obtención de las células. No es un tratamiento crónico ya que como máximo se administra una semana.

### TADALAFILO

ADCIRCA® 20 mg 56 comp PVL: 520 € Lilly S.A.

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Código ATC: G04BE08.

Aunque realmente no es un fármaco nuevo ya que fue autorizado con el nombre comercial de Cialis® en el año 2002 por la EMA<sup>ii</sup> a través de procedimiento europeo centralizado, para la disfunción eréctil, no fue incluido en la financiación de nuestro SNS.

Sin embargo este nuevo medicamento, Adcirca® si se encuentra incluido en la financiación ya que presenta una indicación muy distinta como es el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) clase funcional II y III (clasificación de la OMS), para mejorar la capacidad de ejercicio. Se ha demostrado eficacia en HAP idiopática e HAP asociada con enfermedades del tejido conectivo.

La dosis recomendada es de 40 mg (2 x 20 mg) tomados una vez al día con o sin alimentos.

Es un inhibidor de la 5-fosfodiesterasa con efecto antihipertensivo debido a su acción vasodilatadora que aumenta la perfusión sanguínea pulmonar, aliviando los síntomas de la hipertensión pulmonar arterial.

Su eficacia clínica ha sido demostrada en un ensayo clínico multinacional, multicéntrico, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo de 16 semanas, prolongado a un año en estudio abierto. Aunque el estudio no fue relevante en algunos de los parámetros medidos se demostró que mejoró la tolerancia al ejercicio físico y redujo el porcentaje de pacientes que empeoraron; su eficacia fue mas significativa en pacientes con HAP idiopática o secundaria a enfermedades del tejido conectivo.

Por el momento no hay estudios comparativos con su similar, sildenafil con el presenta la ventaja de la posolo-

<sup>ii</sup> Agencia Europea de Medicamentos y Productos Sanitarios

gía ya que permite una sola administración al día comparado con las 3 ó 4 administraciones de sildenafil.

Su tolerancia es buena con efectos secundarios leves y transitorios, tales como cefalea, dispepsia, náuseas, etc.

La ventaja de la posología frente al sildenafil se puede considerar en estos casos relevante ya que este tipo de pacientes normalmente están polimedicados (betabloqueantes, diuréticos, antagonistas del calcio, anticoagulantes y digitálicos) favoreciendo el cumplimiento del tratamiento y reduciendo el número de administraciones diarias.

### VINFLUNINA

JAVLOR®	25 mcg/ml 2ml 2 vial	PVL: 170 €
	25 mcg/ml 10ml 2 vial	PVL: 850 €
Pierre Fabre Ibérica S.A.		

Con receta médica. Uso hospitalario.  
Código ATC: L01CA05.

La vinflunina es un nuevo antineoplásico de la familia de los alcaloides de la vinca (vincristina, vinorelbina, etc.) que ha sido autorizado para el tratamiento del carcinoma avanzado o metastásico de células transicionales del tracto urotelial en los que haya fracasado un tratamiento previo que incluyera derivados del platino.

Se administra en perfusión intravenosa en dosis de 320 mg/m<sup>2</sup>.

El estudio principal se realizó en fase III, aleatorizado, abierto, multicéntrico y multinacional en 370 adultos con carcinoma urotelial de células de transición avanzado o metastásico que habían recibido anteriormente un medicamento que contenía platino, pero este tratamiento había fracasado, comparándose con un tratamiento de apoyo óptimo. La principal variable de eficacia fue la supervivencia global media y como secundaria la supervivencia libre de progresión tumoral. Los resultados mostraron que la vinflunina junto con un tratamiento de apoyo óptimo, fue más eficaz que sólo el tratamiento de apoyo óptimo en cuanto a la prolongación de la vida de los pacientes con carcinoma urotelial de células de transición avanzado o (6,9 meses vinflunina vs. a 4,3 meses sin vinflunina). También en los criterios secundarios fue superior el grupo tratado con vinflunina (3 meses vinflunina vs. a 1,5 meses sin vinflunina).

Los efectos secundarios más frecuentes son comunes con otros derivados de la vinca: neutropenia, leucopenia,

anemia, trombocitopenia, pérdida del apetito, neuropatía sensitiva periférica, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos, náuseas, estomatitis entre otros.

Este fármaco representa una nueva alternativa en esta patología para la que no se dispone de un tratamiento estándar y en la que los pacientes tienen una supervivencia media de unos 4 meses aumentándola en unos 2 meses

## E.F.G. Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

### • NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS GENÉRICOS

En el año 2010 se han autorizado 22 nuevos principios activos en EFG (tabla II) incluidos en 190 formatos. Si tenemos en cuenta el total de formatos de nuevos medicamentos EFG que se han incluido en la financiación pública en este periodo de 2010 (1.342) respecto al total (1.783) ello significa que el 75,27% de los mismos fueron EFG (tabla III).

**Tabla II. Principios activos nuevos autorizados como EFG en 2010**

Principio Activo	Principio Activo
VALSARTAN	RIVASTIGMINA
LAMIVUDINA	TOPOTECAN
LERCANIDIPINO	IRBESARTAN/ HIDROCLOROTIAZIDA
TERLIPRESINA INYECTABLE	NITROGLICERINA PARCHES
ESCITALOPRAM	TEMOZOLOMIDA
HIDROCLOROTIAZIDA	BACLOFENO
GLUCONATO DE HIERRO	METILPREDNISOLONA
TRANDOLAPRIL	REPAGLINIDA
QUINAPRIL / HIDROCLOROTIAZIDA	IMIPENEM / CILASTINA
ESOMEPRAZOL	DOCETAXEL
VALSARTAN/ HIDROCLOROTIAZIDA	CARBONATO CALCIO / COLECALCIFEROL

Si analizamos la evolución de los EFG autorizados en los seis últimos años (2005-2010), podemos ver un incremento gradual significativo en la autorización de los mismos, sobre todo en los tres últimos. Ello queda reflejado en los siguientes datos (tabla III):

**Tabla III Evolución EFG autorizados (2005 - 2010)**

	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Nº de principios activos nuevos con genéricos	11	25	19	25	16	22
Financiación de formatos genéricos (A)	644	1.098	1.133	972	1.187	1.342
Total financiación de formatos de medicamentos (incluidos genéricos) (B)	1.256	1.534	1.999	1.371	1.618	1.783
(A) / (B)	51%	71,58%	56,68%	70,90	73,36	75,27

**• NUEVOS PRINCIPIOS ACTIVOS COMO MEDICAMENTOS HUÉRFANOS**

Durante 2010 en la financiación pública se han autorizado 6 nuevos principios activos como medicamentos huérfanos. Estos principios activos son:

- **Bendamustina** (Levact® viales) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es como “tratamiento de primera línea en:

- leucemia linfocítica crónica (estadio B o C de Binet) en pacientes en los que no es adecuada una quimioterapia de combinación con fludarabina.
- del mieloma múltiple (estadio II con progresión o estadio III de Durie-Salmon) en combinación con prednisona, en pacientes mayores de 65 años que no son candidatos a un autotrasplante de células progenitoras y que tengan una neuropatía clínica en el momento del diagnóstico que impide el uso de tratamientos a base de talidomida o bortezomib.

Y como tratamiento en monoterapia en pacientes con linfomas indolentes no-Hodgkin que hayan progresado durante o en los 6 meses siguientes a un tratamiento con rituximab o un régimen que contenga rituximab”.

- **Canakinumab** (Ilaris® viales) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “tratamiento de los Síndromes Periódicos Asociados a la Criopirina (CAPS) en adultos, adolescentes y niños a partir de 4 años con un peso corporal por encima de 15 kg, incluidos:

- Síndrome de Muckle-Wells (MWS),
- Enfermedad Neonatal Multisistémica Inflamatoria (NOMID) Síndrome Infantil Neurológico Cutáneo y Articular Crónico (CINCA),
- Manifestaciones graves del Síndrome Autoinflamatorio Familiar inducido por el frío (FCAS) / Urticaria Familiar Fría (FCU) que presente signos y síntomas más allá de la erupción de tipo urticaria inducido por el frío”.

- **Eltrombopag** (Revolade® comprimidos) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en “pacientes adultos esplenectomizados con púrpura trombocitopénica

immune (idiopática) (PTI) crónica que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). Se puede considerar como segunda línea de tratamiento en pacientes adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada”.

- **Estiripentol** (Diacomit® cápsulas) de Diagnóstico hospitalario.- su indicación autorizada es “en combinación con clobazam y valproato, como terapia adyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (EMGI, síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato”.

- **Mifamurtida** (Mepact® comprimidos) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es en el “Tratamiento de hiperfenilalaninemia (HPA) en pacientes adultos y pediátricos a partir de los 4 años de edad con: fenilcetonuria (PKU) o con deficiencia de tetrahidrobiopterina (BH4) que han mostrado responder a este tipo de tratamiento”.

- **Perixaflor** (Mozobil® viales) de Uso hospitalario.- su indicación autorizada es “En combinación con G-CSF, para potenciar la movilización de células madre hematopoyéticas a sangre periférica para su recogida y posterior trasplante autólogo en pacientes con linfoma y mieloma múltiple cuyas células se movilizan con dificultad”.

Haciendo un pequeño análisis en la evolución en los 5 últimos años de los nuevos principios activos autorizados y calificados como medicamentos huérfanos:

	2006		2007		2008		2009		2010	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
Mtos huérfanos	6	28,57	11	40,74	3	15	5	26,08	6	31,58
Total del año	21		27		20		23		19	

# Informaciones sobre seguridad de medicamentos

## Notas Informativas de Farmacovigilancia<sup>i</sup>

Seguidamente se relacionan algunas de las actuaciones relacionadas con la seguridad de medicamentos, tanto por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA).

Se transcribe de forma textual algunas de las notas informativas publicadas recientemente por la AEMPS. La nota informativa original se puede encontrar en [www.agedmed.es](http://www.agedmed.es) >>profesionales >>farmacovigilancia >> consulta alertas.

### Colchicina: casos de sobredosis graves por errores de medicación (ref.: 2010/11, agosto)

La AEMPS ha tenido conocimiento recientemente de varios casos graves de sobredosis accidental por colchicina, en pacientes que recibían tratamiento para el ataque agudo de gota. Dichos casos han sido notificados a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso Humano (SEFV-H), del ISMP-España y del Programa de Notificación de Errores de Medicación de la Comunidad Madrid. Este hecho junto con la publicación de *casos de sobredosis accidentales, e incluso intencionadas*<sup>(1,2,3,4)</sup>, motivan la necesidad de recordar a los profesionales sanitarios el riesgo de sobredosis por este medicamento y las medidas necesarias para prevenir estas situaciones, teniendo en cuenta su estrecho margen terapéutico y la posibilidad de interacciones con medicamentos que inhiben su vía metabólica<sup>5</sup>.

### Recomendaciones para los profesionales sanitarios

Teniendo en cuenta la información disponible actualmente, la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios:

- *Antes de prescribir colchicina el médico debe descartar alteración de la función renal del paciente. Se necesitará un ajuste de la dosis en los casos de insuficiencia renal moderada (Clcr 30-50 ml/min). En caso de Clcr < 30ml/min está contraindicado su uso.*

<sup>i</sup> Se recuerda a los profesionales sanitarios que deben **notificar todas las sospechas de reacciones adversas** a los Centros Autonómicos de Farmacovigilancia, cuyo directorio se puede consultar en <http://www.agedmed.es/directorio/pdf/dir-serfv.pdf>

- *El tratamiento del ataque agudo de gota, se inicia con la administración de 1 mg de colchicina. Si el alivio del dolor no se consigue, se puede administrar de nuevo 1 mg pasadas una o dos horas después de la primera toma. No se debe administrar más de 2 mg en 24 horas. Se puede continuar la administración hasta 4 días seguidos, pero sin superar la dosis total acumulada de 6 mg durante los 4 días.*
- *Se desaconseja el uso concomitante de colchicina junto con inhibidores de CYP3A4 o de la glicoproteína-P, ya que su uso simultáneo elevará los niveles plasmáticos de colchicina e incrementará su toxicidad: antibióticos macrólidos como claritromicina, telitromicina, eritromicina, josamicina; con ketoconazol, itraconazol, fluconazol; indinavir, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, fosamprenavir; diltiazem, verapamilo, zumo de pomelo y otros cítricos amargos. Tampoco debe utilizarse junto con ciclosporina. En casos necesarios se ajustará la dosis de colchicina.*
- *La colchicina es un medicamento de estrecho margen terapéutico y en sobredosis es muy tóxico, con gran variabilidad en cuanto a la dosis letal, entre 0,5 y 0,8 mg/kg de peso.*
- *Los síntomas de sobredosificación pueden tardar horas en manifestarse. Por ello, los pacientes que hayan recibido sobredosis requieren una inmediata evaluación médica. En su evolución se distinguen 3 fases: inicialmente se presentan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, vómitos y dolor abdominal); en la segunda fase aparece fallo multiorgánico con hipotensión, shock cardiogénico, distrés respiratorio, insuficiencia renal, daño hepático, afectación del SNC, hipocalcemia y supresión medular, con elevada morbi-mortalidad; finalmente, en una tercera fase, y si se recuperan, presentan, leucocitosis de rebote, estomatitis y caída del cabello.*
- *Solo se debe utilizar bajo prescripción médica, explicando claramente al paciente la pauta posológica con el fin de evitar errores en la dosificación.*

La colchicina es un alcaloide de la planta *Colchicum autumnale* L., o “azafrán silvestre”, que actúa reduciendo la respuesta inflamatoria consecutiva al depósito de cristales de urato en las articulaciones. Se utiliza entre otros casos, como tratamiento frente a la gota y como cobertura de los tratamientos de hiperuricemias. En todo caso, se recuerda que existen alternativas para el tratamiento de la gota aguda con anti-inflamatorios esteroideos o no esteroideos que no incluyen el uso de colchicina.

En España actualmente, existen comercializados dos medicamentos que contienen colchicina: Colchicine Houdé® 40 gránulos comprimidos y Colchimax® 60 comprimidos.

# Noticias y temas de interés

## Nuevas indicaciones autorizadas durante el año 2010

Durante el año se van autorizando tanto nuevos medicamentos como nuevas indicaciones en medicamentos ya autorizados y comercializados, así como modificaciones de las mismas.

Estas nuevas indicaciones aparecen como consecuencia del desarrollo terapéutico de los medicamentos así como de los resultados de la investigación clínica por parte de la industria farmacéutica (laboratorio fabricante correspondiente).

Con el fin de que los profesionales sanitarios dispongan de forma periódica de una información concisa, com-

pleta y objetiva sobre las novedades terapéuticas de interés que van apareciendo en la oferta de medicamentos, este boletín además de informar en su sección de “Nuevos principios activos” de aquellos medicamentos novedosos ha considerado de interés el informar de forma periódica sobre las nuevas indicaciones (tabla I) o modificación de las ya autorizadas (tabla II), de medicamentos que ya están en el mercado que van siendo autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ya que en numerosas ocasiones en la práctica clínica diaria se hace muy necesario conocer.

**Tabla I Nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados**

SUBGRUPO ATC	NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
A10BD	JANUMET EFFICIB VELMETIA	Sitagliptina+ Metformina	Terapia adicional a insulina (es decir, terapia de combinación triple) como adyuvante a la dieta y el ejercicio, para mejorar el control glucémico en aquellos pacientes en los que una dosis estable de insulina y metformina por sí solos no proporcionen un control glucémico adecuado.
A10BH	JANUVIA TESAVEL XELEVIA	Sitagliptina	Terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.
B01AB	CLEXANE	Enoxaparina sodio	Tt° del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST incluyendo pacientes que van a ser tratados farmacológicamente o sometidos a Intervención Coronaria Percutánea.
B01AC	VITOU CLOPIDOGREL ALTER	Clopidogrel	Pacientes que presentan un síndrome coronario agudo: - Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable o infarto agudo de miocardio sin onda Q), incluyendo pacientes a los que se le ha colocado un stent después de una intervención coronaria percutánea, en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS). - Pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, que son candidatos a terapia trombolítica, en combinación con AAS.
B01AX	ARIXTRA	Fondaparinux sódico	Tt° adultos con trombosis venosa superficial espontánea sintomática aguda de los miembros inferiores sin trombosis venosa profunda concomitante.
C10AA	CRESTOR (3)	Rosuvastatina de calcio	Prevención de eventos cardiovasculares mayores en pacientes considerados de alto riesgo de sufrir un primer evento cardiovascular, como tt° adyuvante a la corrección de otros factores de riesgo.
J05AB	REBETOL (2)	Ribavirina	Infeción del virus de la Hepatitis C crónica (VHC) en adultos, niños a partir de 3 años de edad y adolescentes y solo debe ser utilizado como parte de un régimen combinado con peginterferón alfa-2b. No debe utilizarse en monoterapia.
	COPEGUS (2)		La combinación de Copegus con peginterferon alfa-2a está indicada en pacientes en los que fracasó el tt° previo con interferon alfa (pegilado o no pegilado) en monoterapia o en terapia de combinación con ribavirina
J05AE	REYATAZ (1)	Atazanavir	Co administrado con una dosis baja de ritonavir, está indicado para el tt° de pacientes adultos y pacientes pediátricos de 6 años de edad y mayores, infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana-1 (VIH-1) en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.
L01XC	HERCEPTIN (1)	Trastuzumab	Tt° de pacientes con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastático, HER <sup>2</sup> positivo, que no hayan recibido un tt° previo para metástasis, en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino.
	MABTHERA (1)	Rituximab	Tt° de primera línea en combinación con quimioterapia de pacientes con leucemia linfocítica crónica (LLC), que no hayan sido tratados previamente o que estén en recidiva o refractarios a un tt° previo. Hay datos limitados sobre la eficacia y el perfil de seguridad en pacientes previamente tratados con anticuerpos monoclonales, incluido Mabthera o en pacientes refractarios a un tt° previo con Mabthera y quimioterapia.
	AVASTIN (1)	Bevacizumab	En combinación con paclitaxel o docetaxel para el tt° en primera línea de pacientes con cáncer de mama metastático.

Tabla I Nuevas indicaciones de medicamentos ya autorizados			
SUBGRUPO ATC	NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	NUEVAS INDICACIONES AUTORIZADAS
L03AB	PEGINTRON (2)	Peginterferon alfa-2b	Tt° de pacientes adultos con hepatitis C crónica que sean ARN-VHC (virus de hepatitis c) positivos, incluyendo los pacientes con cirrosis compensada, y/o coinfectados con VIH (virus de inmunodeficiencia humana) clínicamente estable”.
L01CD	TAXOTERE DOCETAXEL (1)	Docetaxel	En combinación con doxorubicina y ciclofosfamida esta indicado como adyuvante en el tt° de pacientes con cáncer de mama operable sin afectación ganglionar.
L03AX	COPAXONE (1)	Glatiramero acetato	Tt° de pacientes que han experimentado un primer episodio clínico bien definido y están considerados como de alto riesgo para el desarrollo de esclerosis múltiple clínicamente definida (EMCD).
L01XE	TYVERB (2)	Lapatinib	En combinación con capecitabina, en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica con progresión.
L04AA	ORENCIA (1)	Abatacept	En combinación con metotrexato para el tt° de la artritis idiopática juvenil poliarticular (AIJ) activa de moderada a grave, en pacientes pediátricos de 6 años o más que han presentado una respuesta inadecuada a otros FAMES incluyendo al menos un inhibidor de TNF. No se ha estudiado en niños menores de 6 años.
M03AX	XEOMIN (1)	Toxina botulínica tipo A	Espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus. Tt° sintomático del blefarospasmo, la distonía cervical predominantemente rotacional (torticolis espasmódica) y la espasticidad del miembro superior secundaria a un ictus, manifestada con un patrón clínico de flexión de muñeca y puño cerrado, en adultos”.
N02AE	GEODON ZELDOX	Ziprasidona hidrocloreuro monohidrato	Tt° de episodios maníacos o mixtos asociados con trastorno bipolar en niños y adolescentes de 10-17 años .
N05AH	SEROQUEL	Quetiapina fumarato	Tt° de la prevención de la recurrencia del trastorno bipolar
V03AE	FOSRENOL	Lantano	Pacientes adultos con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, con niveles de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/l, en los cuales una dieta baja en fósforo por sí sola es insuficiente para controlar dichas concentraciones séricas de fósforo.
V08CA	GADOVIST (1)	Gadobutrol	Autorización para población pediátrica de 7 a 17 años
	MULTIHANCE	Ácido gadobénico	Angiografía por resonancia magnética en adultos y estar en línea con la plantilla QDR para la ficha técnica.

(1)= Uso Hospitalario (2)= Diagnóstico Hospitalario (3)= Tratamiento Larga Duración (TLD) Tt°=Tratamiento

Tabla II Modificaciones de indicaciones de medicamentos ya autorizados			
SUBGRUPO ATC	NOMBRE COMERCIAL	PRINCIPIO ACTIVO	MODIFICACION DE INDICACIONES AUTORIZADAS
A10BX	BYETTA	Exenatida	Se amplía a: combinado con tiazolidindionas
C09AA	ZESTRIL (3)	Lisinopril	Actualización de la ficha técnica para incluir una recomendación de dosis para niños y adolescentes hipertensos entre 6 y 16 años.
H01AC	NORSITROPIN SIMPLEXx (1)	Somatropina	Cambio en la F.T. duración del tt°: En el apartado de “Niños” se incluye la premisa de que: “Si la deficiencia de hormona de crecimiento persiste tras la finalización del crecimiento, el tt° con hormona de crecimiento se debe continuar hasta que se haya alcanzado el desarrollo somático adulto completo incluyendo la masa magra y la masa ósea. En el apartado de “Adultos” se añade la siguiente recomendación posológica para este caso “En pacientes con una deficiencia de hormona de crecimiento de inicio en la infancia, se recomienda reiniciar el tt° con una dosis de 0,2 - 0,5 mg/día y posteriormente ajustar la dosis en función de los niveles de IGF-1”.
J04AC	ROACTEMRA(1)	Tocilizumab	Se añade: Se ha demostrado que reduce la tasa de progresión del daño articular medido a través de análisis radiológico y mejorar la función física, cuando se administra en combinación con metotrexato.
C10AA	ZARATOR	Atorvastatina	Se amplía a: niños desde los 10 años de edad.
L01XE	TARCEVA (2)	Erlotinib	Extensión de indicación: pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastático de enfermedad estable tras cuatro ciclos de quimioterapia con el tt° estándar de platino de primera línea basada en compuestos de platino.
R06AX	RUPAFIN RINIALER ALERGOLIBER	Rupatadina	Extensión de la indicación “urticaria crónica idiopática” a “urticaria”

(1)= Uso Hospitalario (2)= Diagnóstico Hospitalario (3)= Tratamiento Larga Duración (TLD) Tt°=tratamiento



## Próximo número

- Manejo de los fármacos en embarazo en patologías mas frecuentes.
- Ética en la prescripción.
- Nuevos principios activos.
- Informaciones sobre seguridad de medicamentos.
- Noticias y temas de interés.

### Consejo de Redacción

**Presidente:** J. Martínez Olmos.

**Vocales:** MA. Abad Hernández, MA. Alonso García, C. Avendaño Solá, V. Baos Vicente, F. Cañas de Paz, N. Fernández de Cano Martín, A. Jiménez Palacios, J. Jiménez San Emeterio, A. Montesinos Alonso, R. Orueta Sánchez, E. Pérez Trallero, E. Vargas Castrillón, F. Vives Ruiz.

**Jefe de Redacción:** MT. Cuesta Terán. **Redacción y Secretaría de Redacción:** MT. Cuesta Terán.

**Dirección:** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

**Revista de información objetiva y científica sin finalidad lucrativa.**

**NIPO soporte papel:** 860-11-058-0 **NIPO soporte en línea:** 860-11-057-5 **Depósito legal:** M.33.559-1977 **ISSN formato papel:** 1130-8427

**ISSN formato electrónico:** 2174-0089 **Producción e Impresión:** Estilo Estugraf Impresores S.L. **Diseño original:** www.elvivero.es

**Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.** Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Paseo del Prado 18-20. 28071 Madrid.

**Catálogo General de Publicaciones Oficiales:** <http://publicacionesoficiales.boe.es/>